

FACULDADE DE MEDICINA DE MARILIA

FLÁVIO TRENTIN TRONCOSO

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS  
E TRANSTORNO DEPRESSIVO EM POPULAÇÃO SOROPOSITIVA  
PARA HIV EM MARÍLIA**

MARÍLIA

2013

Flávio Trentin Troncoso

Estudo da prevalência de alterações neurocognitivas e transtorno depressivo em  
população soropositiva para HIV em Marília

Dissertação apresentada ao Programa de  
Mestrado Acadêmico em “Saúde e  
Envelhecimento”, da Faculdade de Medicina  
de Marília, para obtenção do título de  
Mestre. Área de Concentração: Saúde e  
Envelhecimento

Orientador: Profa. Dra. Lucieni de Oliveira  
Conterno

Marília

2013

Autorizo a reprodução parcial ou total deste trabalho, para fins de estudo e pesquisa,  
desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da Faculdade de Medicina de  
Marília

Troncoso, Flávio Trentin

Estudo da prevalência de alterações neurocognitivas e transtorno depressivo em população soropositiva para HIV em Marília / Flávio Trentin Troncoso. - - Marília, 2013.

78 f.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Saúde e Envelhecimento) – Faculdade de Medicina de Marília.

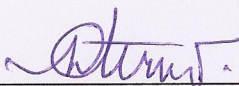
1. HIV. 2. Síndrome de imunodeficiência adquirida. 3. Manifestações neurocomportamentais. 4 Transtorno depressivo.

Flávio Trentin Troncoso

Estudo da prevalência de alterações neurocognitivas e transtorno depressivo em população soropositiva para HIV em Marília

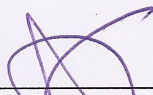
Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Acadêmico em "Saúde e Envelhecimento", da Faculdade de Medicina de Marília, para obtenção do título de Mestre. Área de Concentração: Saúde e Envelhecimento.

Comissão Examinadora:



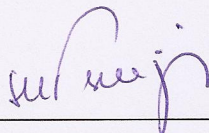
---

Profa. Dra. Lucieni de Oliveira Conterno  
Faculdade de Medicina de Marília



---

Prof. Dr. Durval Alex Gomes e Costa  
Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual - SP



---

Profa. Dra. Selma Rumiko Tsuji  
Faculdade de Medicina de Marília

Data de aprovação: \_\_\_\_\_

20/12/2013.

Para Ana Cecília e Virgínia, fontes de  
amor e alegria.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Prof. Dra. Lucieni de Oliveira Conterno, pelo exemplo de profissionalismo.

À minha família, especialmente Ana Cecília e Virgínia, pelo apoio constante, pela compreensão nos momentos de ausência e por fazerem dos momentos difíceis um tanto mais alegres e menos árduos.

Aos pacientes, pelo altruísmo em participar deste estudo.

Aos colegas da Disciplina de Infectologia, assistentes, residentes e funcionários, pela colaboração em todos os momentos.

A todos os funcionários que direta ou indiretamente contribuíram com a concretização deste trabalho.

## RESUMO

A terapia antirretroviral altamente efetiva tem permitido aos indivíduos portadores de HIV/AIDS um controle efetivo da doença e aumento da sobrevida. A maior expectativa de vida tem aumentado a ocorrência de doenças degenerativas, entre elas as Alterações Neurocognitivas Associadas ao HIV (HAND). Além das alterações neurocognitivas, pessoas com HIV/AIDS são frequentemente diagnosticadas com depressão. Tanto as alterações neurocognitivas como a depressão podem ter impacto negativo no desempenho das atividades da vida diária dos pacientes com infecção pelo HIV/AIDS. Os objetivos deste estudo foram: determinar a prevalência de alterações neurocognitivas e transtorno depressivo em portadores de HIV; avaliar a associação entre alterações neurocognitivas e variáveis como idade, gênero, escolaridade, tempo de infecção pelo HIV, níveis de linfócitos T CD4+ e de Carga viral. Foi realizado um estudo transversal que incluiu 114 pacientes com infecção pelo HIV/AIDS atendidos no ambulatório de infectologia da Faculdade de Medicina de Marília no ano de 2013, os quais foram avaliados através da Escala Internacional de Demência pelo HIV (IHDS), pelo Teste de Codificação Dígitos-Símbolos, Teste da Marcha Cronometrada, Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens, Escala de Depressão Geriátrica e Escada de Avaliação das Atividades Instrumentais da Vida Diária Adaptada ao Contexto Brasileiro. A prevalência encontrada de alterações neurocognitivas foi de 53,2% e a prevalência de transtorno depressivo foi de 26,3%. Indivíduos com alterações neurocognitivas mostraram maior chance de serem parcialmente dependentes nas atividades diárias. Na análise de regressão múltipla, as variáveis que mostraram associação estatisticamente significativa e independente com a presença de alterações neurocognitivas foram gênero feminino, escolaridade e níveis progressos de linfócitos T CD4+ <200 cel/mm<sup>3</sup>. Estes resultados confirmam a alta prevalência de alterações neurocognitivas entre os pacientes com infecção pelo HIV/AIDS e sugerem que a IHDS pode ser um instrumento útil para o diagnóstico desta condição em pacientes ambulatoriais atendidos em locais onde o acesso a avaliações neuropsicológicas complexas é limitado.

Palavras-chave: HIV. Síndrome de imunodeficiência adquirida. Manifestações neurocomportamentais. Transtorno depressivo.

## ABSTRACT

Highly Active Antiretroviral Therapy allowed carriers of HIV/AIDS living longer. Increased life expectancy has been associated with increased occurrence of degenerative diseases, including HIV-associated neurocognitive disorders. Multiple factors are associated with neurocognitive alterations, such as age, duration of HIV infection, low nadir of T CD4+ lymphocytes, previous high viral load and psychiatric illness. The current criteria that define HAND are based on complex neuropsychological and functional assessment. The International HIV Dementia Scale (IHDS) is an instrument advocated to identify neurocognitive alterations in areas where formal neuropsychological evaluation is not available and has been validated in Brazil. People with HIV/AIDS are also frequently diagnosed with depression. The objectives of this study were to determine the prevalence of neurocognitive alterations using the IHDS; determine the prevalence of depressive disorder using the Hamilton Rating Scale for Depression; compare performance on IHDS with performance on other HAND assessment tools (Timed Gait Test and Digit Symbol-Coding test) and the scale of instrumental activities of daily living; evaluate the association between performance on the IHDS and demographic and clinical variables. A sample of 114 patients was evaluated. 53.2% were found neuropsychological impaired by IHDS. Statistically significant association was observed in the comparison of IHDS results with that of Timed Gait Test and Digit Symbol-Coding. 26.3% was found to have depressive disorder. In multiple regression analysis female gender, educational level, and prior low CD4 levels remained statistically and independently associated with the presence of neurocognitive alterations. This results reinforce the high prevalence of neurocognitive impairment in HIV carriers and suggests that IHDS may be a usefull instrument for diagnosis in resource limited ambulatorial settings.

Key-words: HIV. Acquired immunodeficiency syndrome. Neurobehavioral manifestations. Depressive disorder



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
1.1 Preâmbulo.....	9
1.2 AIDS – Definição.....	9
1.3 HIV/AIDS e envelhecimento.....	11
1.4 Comprometimento neurológico na infecção pelo HIV .....	13
1.4.1 Particularidades do padrão de acometimento encefálico na infecção pelo HIV ....	14
1.4.2 Cognição, demência e as alterações neurocognitivas na infecção pelo HIV- Definições.....	15
1.4.3 Terapia antirretroviral e alterações neurocognitivas associadas ao HIV.....	18
1.5 Rastreamento e diagnóstico das alterações neurocognitivas associadas ao HIV .....	19
1.5.1 Escala de demência pelo HIV (HIV dementia scale – HDS).....	20
1.5.2 Teste de avaliação cognitiva de montreal (montreal cognitive assessment – MoCA test) .....	20
1.5.3 Escala internacional de demência pelo HIV (International HIV dementia scale - IHDS).....	20
1.5.4 Teste de codificação dígitos-símbolos (Wechsler Adult Intelligence Scale Digit Symbol Coding Subtest - terceira edição).....	22
1.5.5 Teste da marcha cronometrada (Timed gait test).....	23
1.6 Prevalência de alterações neurocognitivas em pessoas com HIV/AIDS.....	23
1.7 Avaliação funcional de desempenho em atividades cotidianas.....	24
1.7.1 Escala de avaliação das atividades instrumentais da vida diária adaptada ao contexto brasileiro.....	25
1.8 HIV/AIDS e transtorno depressivo .....	25
1.8.1 Escala de depressão de Hamilton (Hamilton depression rating scale – HAM-D)..	26
1.8.2 Escala de depressão geriátrica.....	26
1.9 Justificativa do estudo.....	25
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>28</b>
2.1 Objetivo primário .....	28
2.2 Objetivos secundários.....	28
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	<b>29</b>
3.1 Procedimentos éticos.....	29
3.2 População .....	29
3.3 Desenho do estudo .....	30
3.4 Variáveis demográficas e clínicas.....	30

3.5	Classificação da terapia antirretroviral em relação a penetração em SNC .....	31
3.6	Avaliação neurocognitiva .....	31
3.6.1	Escala internacional de demência pelo HIV (IHDS - International HIV dementia scale) (ANEXO D).....	31
3.6.2	Teste de codificação dígitos-símbolos (Wechsler Adult Intelligence Scale Digit Symbol Coding Test) (ANEXO E) .....	31
3.6.3	Teste da marcha cronometrada (Timed gait test ).....	31
3.7	Avaliação de transtorno depressivo .....	32
3.7.1	Escala de depressão de Hamilton de 17 itens (HAM-D 17) (ANEXO F).....	32
3.7.2	Escala de depressão geriátrica (ANEXO G).....	32
3.8	Avaliação de desempenho em atividades da vida diária.....	32
3.8.1	Escala de avaliação das atividades instrumentais da vida diária adaptada ao contexto brasileiro (ANEXO H) .....	32
3.9	Análise estatística .....	33
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>34</b>
4.1	Dados gerais da amostra .....	34
4.2	Avaliação do desempenho nos diversos instrumentos utilizados .....	39
4.3	Comparação do desempenho na IHDS e diversas variáveis estudadas.....	40
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>45</b>
5.1	Aspectos gerais.....	45
5.2	Alterações neurocognitivas .....	47
5.3	Comparação entre o desempenho na IHDS e outros instrumentos utilizados ..	49
5.4	Desempenho neurocognitivo (IHDS) e outras variáveis.....	51
5.5	Prevalência de transtorno depressivo .....	54
5.6	Desempenho em atividades da vida diária .....	55
5.7	Discussão final .....	55
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>58</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>59</b>
	<b>ANEXO A – Protocolo de aprovação pelo CEP – Famema.....</b>	<b>69</b>
	<b>ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido.....</b>	<b>70</b>
	<b>ANEXO C – Escore de penetração-efetividade dos antirretrovirais no SNC.....</b>	<b>71</b>
	<b>ANEXO D – Escala internacional de demência pelo HIV (IHDS).....</b>	<b>72</b>
	<b>ANEXO E – Teste de codificação dígitos-símbolos.....</b>	<b>73</b>
	<b>ANEXO F – Escala de Hamilton para triagem de Depressão.....</b>	<b>74</b>
	<b>ANEXO G – Escala de depressão geriátrica – 30 itens.....</b>	<b>77</b>
	<b>ANEXO H – Versão brasileira da escala de atividades instrumentais da vida diária.....</b>	<b>78</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Preâmbulo

A epidemia de HIV/AIDS (Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) é um problema de saúde pública mundial, sendo estimado em 2010 cerca de 2,6 milhões de novos casos no mundo, totalizando mais de 34 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS em todo o planeta.<sup>1</sup> No Brasil as estimativas são de que 460.000 a 810.000 pessoas viviam com HIV/AIDS em 2009.<sup>2</sup>

Dados do Ministério da Saúde do Brasil mostram que de 1980 a 2010, 492.581 casos de AIDS foram notificados no país, sendo 20.832 casos em 2009.<sup>2</sup>

A infecção pelo HIV e a AIDS estão relacionadas com infecções oportunistas e condições mórbidas que interferem sobremaneira na qualidade de vida dos indivíduos com grande impacto social e para o sistema de saúde.

## 1.2 AIDS – Definição

A AIDS é a manifestação mais grave de um espectro de manifestações clínicas determinadas pela infecção pelo HIV. A síndrome é definida pelo desenvolvimento de doenças oportunistas, neoplasmas e outras manifestações potencialmente fatais resultantes do progressivo déficit imunológico induzido pelo HIV.<sup>3</sup> A AIDS foi primeiramente reconhecida em 1981, quando um número expressivo de casos de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e Sarcoma de Kaposi foram identificados em homens homossexuais previamente hígidos nas cidades norte-americanas de Nova York, Los Angeles e São Francisco. Em 1983, dois anos após o primeiro relato descrevendo a síndrome, um retrovírus citopático semelhante aos vírus do grupo HTLV (Vírus Linfotrópico de Células T Humano) foi isolado de pessoas com AIDS e suas manifestações associadas. Possuindo características claramente distintas de seus congêneres, o retrovírus identificado foi posteriormente denominado de Vírus da Imunodeficiência Humana – HIV.<sup>3-5</sup>

Na década de 1980, a utilização de drogas antirretrovirais (ARV) permitiu avanços no tratamento da AIDS, ainda que com benefícios temporários para os pacientes em decorrência da limitada eficácia sobre a supressão da carga viral do HIV. Já na década de 1990, a introdução de novas classes de ARV – inibidores da

protease (IP) e inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN)– permitiu alcançar maior êxito no tratamento de pessoas infectadas pelo HIV, levando a uma diminuição significativa no número de óbitos relacionados à AIDS.<sup>6</sup> Tal declínio foi também reflexo das políticas de universalização do acesso ao tratamento em alguns países, dentre os quais se incluiu o Brasil.<sup>1,2</sup> Desta forma, o advento das terapias antirretrovirais altamente efetivas baseadas na combinação de drogas (HAART – Highly Active Anti-retroviral Therapy), associado ao amplo acesso ao tratamento, tem permitido aos indivíduos portadores de HIV/AIDS um controle efetivo da replicação viral e melhora do *status* imunológico, levando a um declínio da mortalidade pela doença e, conseqüente aumento da sobrevivência.<sup>6-8</sup>

Nesse contexto, a UNAIDS, Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS que tem como objetivo “liderar e inspirar o mundo no alcance da prevenção, tratamento, atenção e apoio ao HIV/VIH”, sugere que é preferível utilizar o termo “pessoa vivendo com o HIV”, uma vez que esta expressão “reflete o fato de que a pessoa infectada pode continuar a viver bem e produtivamente, por muitos anos”. Para fins de terminologia técnica e linguagem médica, outras denominações são possíveis, como indivíduo HIV positivo ou soropositivo, guardadas as precisões de uso.<sup>9</sup>

Associado ao aumento da expectativa de vida destes indivíduos, a ocorrência de doenças degenerativas tem aumentado de forma significativa.<sup>7-8</sup> Se por um lado a terapia antirretroviral efetiva levou a uma diminuição da morbimortalidade relacionada à AIDS, por outro gerou um novo desafio relacionado ao envelhecimento da população infectada pelo HIV. O processo natural de envelhecimento, combinado com a própria infecção pelo HIV resulta em um fenômeno imuno-inflamatório possivelmente capaz de potencializar a ocorrência de comorbidades. Dados consistentes sugerem que processos mórbidos degenerativos podem se apresentar precocemente e progredir de forma mais rápida nesta população.<sup>10</sup>

Na confluência de efeitos imuno-inflamatórios determinados pelo HIV e o envelhecimento natural, doenças degenerativas envolvendo os sistemas cardiovascular, musculoesquelético e o próprio sistema nervoso central (SNC) têm seu desenvolvimento marcadamente aceleradas.<sup>10</sup> Doenças como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana, doenças cerebrovasculares, insuficiência renal, distúrbios metabólicos, neoplasmas e

alterações neurocognitivas estão entre as complicações crônico-degenerativas associadas à infecção pelo HIV.<sup>10,11</sup>

### 1.3 HIV/AIDS e envelhecimento

Dois aspectos devem ser considerados ao se referir a infecção pelo HIV e envelhecimento: o envelhecimento etário da população portadora de HIV e o envelhecimento biológico desta população.

O notório envelhecimento etário dos indivíduos infectados pelo HIV decorre tanto do aumento da sobrevida destes pacientes, permitindo que alcancem faixas de idade mais avançadas, quanto da maior incidência da infecção pelo HIV em indivíduos de idade já mais avançada.<sup>11-13</sup>

Por outro lado, o envelhecimento biológico natural que é determinado por processos pró-inflamatórios relacionados ao estresse fisiológico crônico, leva a um estado de imunosenescência. Este processo de envelhecimento imunológico parece ser mais rapidamente descompensado em situações de estresse adicional, como as infecções crônicas por citomegalovírus e a infecção pelo próprio HIV, mesmo quando a replicação viral está controlada.<sup>10,14</sup> Presume-se que o envelhecimento biológico natural e o processo inflamatório crônico resultante da infecção pelo HIV tenham papel convergente na determinação de doenças crônico-degenerativas observadas.<sup>10</sup>

No Brasil, em 2009, a faixa etária de 50-59 anos correspondia a 24% dos casos notificados.<sup>2</sup> A elevada prevalência de HIV/AIDS nesta faixa etária emerge como um desafio tanto para desenvolvimento de ações preventivas voltadas especificamente para tal população, quanto para o estabelecimento de estratégias que venham garantir qualidade de vida a estas pessoas.<sup>12</sup> Para tanto, é importante compreender os fatores associados ao envelhecimento em portadores de HIV/AIDS, sua associação com outras condições mórbidas e fatores que propiciem um envelhecimento cognitivo saudável.<sup>15</sup>

Estudo realizado por Guaraldi et al.<sup>16</sup> em Módena, Itália, avaliando retrospectivamente pacientes atendidos de 2002 a 2009, comparou a prevalência de comorbidades crônicas não infecciosas e seus fatores de risco em portadores de HIV e controles. O estudo mostrou que a ocorrência de comorbidades como doença cardiovascular, insuficiência renal, fraturas e diabetes mellitus foi respectivamente de

2,2%, 9,22%, 15,20% e 9,16% entre os pacientes com HIV e de 0,64%, 0,15%, 0,93% e 2,92% entre os controles, diferenças estatisticamente significantes. Neste estudo a ocorrência de duas ou mais doenças crônicas em portadores de HIV também foi maior que nos controles pareados para idade de 40 a 60 anos, diminuindo esta diferença em idades mais avançadas (acima de 60 anos). Os autores sugerem que o rastreamento para doenças/comorbidades crônicas deva ser iniciado mais cedo (possivelmente uma década mais precoce) em portadores de HIV, quando comparados à população geral.

Outro grande estudo, realizado por Hasse et al.<sup>17</sup> na Suíça, avaliou a influência do envelhecimento na epidemiologia de doenças não diretamente relacionadas à AIDS em uma coorte de pacientes suíços. Um total de 8.444 portadores de HIV foram seguidos por 36 meses, de janeiro de 2008 a dezembro de 2010, representando 22591 pessoas-ano. Foram avaliadas as incidências de acidente vascular cerebral, fraturas, osteoporose, diabetes mellitus e neoplasias não relacionadas à AIDS. A razão de risco para quaisquer destes eventos foi significativamente maior para os grupos de 50 a 64 anos, bem como para os maiores de 65 anos, quando comparados àqueles com menos de 50 anos. Embora o estudo não tenha comparado as incidências com controles não infectados pelo HIV demograficamente pareados, observou-se que os eventos mórbidos estudados foram mais frequentes em idades mais avançadas, sugerindo a necessidade de estudos que orientem o cuidado focado neste contexto de multimorbidade.

Seguindo a tendência de uma abordagem ampliada e não exclusivamente pautada no controle da replicação viral e reconstituição imunológica, mas abrangendo também aspectos relacionados às comorbidades por doenças crônico-degenerativas, diversos artigos discutem as estratégias para seguimento de pacientes HIV-positivos. Recentemente, a American Geriatrics Society em colaboração com a American Academy of HIV Medicine publicou um sumário das recomendações elaboradas por consenso de especialistas destas entidades, com o objetivo de produzir e disseminar informações sobre o manejo de indivíduos com HIV sob a ótica do envelhecimento. O documento sugere rastreamento e monitoramento de eventos como disfunção renal, polifarmácia/interações medicamentosas, diabetes mellitus, síndrome metabólica, eventos cardiovasculares, câncer, osteoporose, doenças psiquiátricas e alterações neurocognitivas nos indivíduos portadores do HIV/AIDS.<sup>11</sup> No mesmo caminho, uma recente iniciativa do

Mind Exchange Program publicou recomendações sobre o manejo clínico de alterações neurocognitivas em portadores de HIV.<sup>18</sup>

#### **1.4 Comprometimento neurológico na infecção pelo HIV**

Diversas doenças oportunistas podem acometer o SNC de indivíduos imunodeprimidos pela AIDS, tais como Toxoplasmose, Criptococose, Tuberculose, Sífilis, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, Linfoma Primário de SNC e inúmeras outras. O espectro clínico e o variável grau de sequelas determinados por estas doenças podem causar declínio funcional significativo.<sup>19</sup>

A invasão direta do SNC pelo próprio HIV também pode causar dano e marcada disfunção, com grande impacto na qualidade de vida, na capacidade de desenvolver atividades cotidianas, potencial influência na adesão ao tratamento com HAART, dificuldade de desempenho no trabalho e até mesmo, menor sobrevida. O grupo de síndromes caracterizadas por variados graus de disfunção cognitiva e motora nestes pacientes tem sido referido na literatura atual como alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND – HIV-associated neurocognitive disorders).<sup>18,20</sup>

O sistema nervoso é um importante alvo para o HIV.<sup>21-23</sup> O HIV invade o SNC prontamente após a exposição inicial, sendo esta invasão mediada provavelmente por monócitos e linfócitos que atravessam a barreira hemato-encefálica.<sup>24</sup> Os neurônios não são diretamente infectados pelo vírus, sendo o dano neuronal determinado por mecanismos indiretos. De acordo com os modelos mais amplamente aceitos sobre a fisiopatologia do HIV no sistema nervoso central, após atravessar a barreira hemato-encefálica através de células de linhagem monocítica e macrófágica, o HIV infecta células circunvizinhas aos neurônios, tais como macrófagos perivasculares, astrócitos e células da microglia. A liberação de proteínas virais e neurotoxinas por parte destas células, bem como a liberação de fatores inflamatórios, seriam responsáveis pelo dano neuronal determinante das alterações neurológicas da infecção pelo HIV.<sup>22,24</sup> Desta forma, o modelo da neurodegeneração nas alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND) está centrado em fatores solúveis liberados por células não neuronais.

Embora o declínio da incidência de doenças oportunistas seja notável após a utilização da terapia antirretroviral combinada, a prevalência de alterações cognitivas

ligadas à infecção pelo HIV permanece elevada.<sup>8,25</sup> Estudos mostram resultados conflitantes em relação à associação entre idade e as alterações neurocognitivas associadas ao HIV, alguns sugerindo que parte das alterações pode ser decorrente do próprio avançar da idade.<sup>24,26-28</sup>

#### **1.4.1 Particularidades do padrão de acometimento encefálico na infecção pelo HIV**

Evidências sugerem que o HIV interfere, preferencialmente, no funcionamento de vias subcorticais fronto-estriato-talâmicas. No entanto, o dano difuso determinado pela passagem do vírus pela barreira hemato-encefálica, permite que alterações ocorram também em outras regiões como o hipocampo (córtex temporal) e no córtex parietal (sede de funções somato-sensoriais). Este padrão de lesão determina manifestações clínicas peculiares como bradicinesia (lentificação motora) e bradifrenia (lentificação no processamento de informação com consequente prejuízo no aprendizado e memória).<sup>29-30</sup>

As alterações motoras se caracterizam por fenômeno de lentificação que é observada pela diminuição da velocidade da marcha e na movimentação de oposição dos dedos, por exemplo. Alterações mais graves como coreia, mioclonia, discinesia, distonia e sinais extrapiramidais não são característicos, como ocorrem na doença de Parkinson pelo acometimento da substância *nigra* de tronco cerebral, embora possam ocorrer em estágios avançados das HAND. O comprometimento de funções relacionadas ao aprendizado e memória afetam mais claramente os componentes de reconhecimento, registro e lembrança, não manifestando alterações de reconhecimento e esquecimento rápido como na Doença de Alzheimer.<sup>29-30</sup> Outra característica das HAND não habitualmente encontrada em outras síndromes demenciais é o caráter flutuante dos sintomas e do desempenho em testes de performance funcional.<sup>29,31</sup>



### **1.4.2 Cognição, demência e as alterações neurocognitivas na infecção pelo HIV- Definições**

Cognição é definida como ato ou efeito de conhecer. Por extensão, significa percepção, conhecimento. Na área da psicopatologia refere-se ao conjunto de unidades de saber da consciência que se baseiam em experiências sensoriais, representações, pensamentos e lembranças/memória. Representa uma das três funções mentais, quais sejam: afeto, cognição e volição.<sup>32</sup>

Demência é definida com uma alteração progressiva que resulta em perda da memória e alteração em pelo menos uma das funções cognitivas como habilidades motoras, linguagem ou funções executoras (planejamento, atenção, abstração), determinando significativa disfunção social e/ou ocupacional, não podendo tais alterações se dever a outras condições psiquiátricas como depressão ou outros transtornos.<sup>33</sup>

O DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fifth edition) propõe a seguinte definição para os transtornos/alterações neurocognitivas: desordens que tem como característica central déficits na cognição, e que este déficit represente um declínio a partir de um estado cognitivo previamente existente. Estas desordens podem ser atribuídas a alterações funcionais, químicas ou estruturais no cérebro.<sup>34</sup>

As alterações neurocognitivas associadas ao HIV são definidas como disfunção em múltiplos domínios cognitivos em associação com o HIV, excluídas outras causas para o acometimento.<sup>21,35</sup>

Transtornos cognitivos têm sido reconhecidos desde muito cedo na história da epidemia da AIDS. A primeira descrição deste tipo de enfermidade foi publicada em 1986 por Navia et al.<sup>36</sup> e denominado Complexo de Demência Relacionado à AIDS. Em 1991 a American Academy of Neurology<sup>37</sup> publicou critérios para diagnóstico de alterações cognitivas associadas ao HIV e utilizou os termos demência associada ao HIV (HIV-associated Dementia) e doença cognitivo-motora menor (Minor Cognitive-Motor Disease).<sup>28,38</sup>

Mais recentemente, em 2007, uma nova classificação foi proposta por Antinori et al.<sup>35</sup>, sendo esta a classificação amplamente utilizada na literatura atual. O autor divide da seguinte forma as HAND:

A - Demência associada ao HIV (HIV-associated dementia - HAD) como forma mais grave de acometimento;

B - Transtorno neurocognitivo leve (Mild Neurocognitive Disorder - MND) como forma mais branda, porém já interferindo em atividades da vida cotidiana;

C - Alteração neurocognitiva assintomática (Assymptomatic Neurocognitive Impairment – ANI), categoria esta introduzida para reconhecer aqueles indivíduos com desarranjo neurocognitivo identificado nos testes neuropsicológicos aplicados ao paciente, porém com desempenho normal na avaliação de atividades cotidianas.<sup>21,35,39</sup>

A nosologia atualmente utilizada, proposta por Antinori et al.<sup>35</sup>, define as HAND baseada em uma extensa e complexa bateria de testes neuropsicológicos com objetivo de determinar as seguintes variáveis:

- 1-presença e gravidade de alteração neuropsicológica;
- 2-presença e gravidade da alteração/declínio funcional (desempenho em atividades diárias);
- 3-grau de influência de condições mórbidas associadas no declínio funcional.

O preenchimento de critérios para esta definição requer a avaliação de pelo menos cinco domínios cognitivos, avaliação funcional de desempenho em atividades cotidianas e exclusão de outras causas para o transtorno.<sup>35</sup>

Embora a classificação acima descrita esteja em amplo acordo com as propostas de padronização de critérios necessários para a produção de informações em pesquisas futuras, a complexidade dos testes necessários para o estabelecimento do diagnóstico de HAND impõe desafios em sua real mensuração,<sup>40</sup> sendo que Antinori et al.<sup>35</sup> sugerem no texto original que a utilização desta classificação baseada em critérios rígidos e controlados seja utilizada para fins de pesquisa, podendo ser utilizada em cenários com limitações de recursos de avaliação neuropsicológica desde que mantidos em seus princípios.

Convém ainda mencionar que em oposição à nosologia proposta encontra-se o Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-IV) da Academia Americana de Psiquiatria, que não contempla especificamente as alterações neurocognitivas associadas ao HIV. Publicação recente alerta para a necessidade de inclusão da HAND como entidade específica definida na revisão do DSM-IV em sua futura versão, o DSM-V. Os autores discutem que o texto preliminar

da nova versão (em parte citado acima na conceituação de Transtornos Neurocognitivos<sup>34</sup>) também não inclui as alterações neurocognitivas relacionadas ao HIV como transtorno específico, recaindo tal diagnóstico na categoria “transtorno cognitivo – não especificado em outra parte”. Considera-se que a classificação das alterações neurocognitivas relacionadas à infecção pelo HIV em conjunto com outros tipos de demência seja insuficiente para propósitos clínicos, de pesquisa, educacionais e educativos, uma vez que as HAND diferem significativamente das demais demências que têm como protótipo a Doença de Alzheimer.<sup>41</sup>

Baseada em processo neuroinfeccioso que tem predileção pelo acometimento dos gânglios basais cerebrais, substância branca periventricular e pelo hipocampo, as HAND seriam mais bem representadas por modelo de “demência subcortical”. De forma distinta, a Doença de Alzheimer é mais bem caracterizada como “demência cortical”, embora esta diferenciação não seja definitiva. As distintas características entre estas entidades, subjacente ao seu padrão de acometimento encefálico, auxilia na compreensão e determinação de suas formas de apresentação, bem como na elaboração de estratégias de utilização de testes diagnósticos.<sup>33,41</sup>

Múltiplos fatores têm sido associados às alterações neurocognitivas em portadores do HIV, podendo estar relacionados ao hospedeiro, ao vírus ou comorbidades. Baixo nadir de linfócitos T CD4+, elevada carga viral basal, subtipo viral, doença cardiovascular e doença psiquiátrica são os fatores de risco mais estudados e referidos na literatura.<sup>42</sup>

Estudo que comparou coortes pré e pós-HAART mostrou que variáveis como uso prévio de drogas, tempo de infecção pelo HIV e status imunológico recente se associaram com disfunção neurocognitiva apenas na era pré-HAART, enquanto que baixos níveis pregressos de linfócitos T CD4+ implicavam em maior risco de alterações neurocognitivas nas eras pré e pós-HAART.<sup>8</sup>

McCombe et al.,<sup>43</sup> em um estudo de coorte prospectivo que avaliou 1320 pacientes, identificou como fatores preditores de HAND sintomática as seguintes variáveis: idade avançada, maior tempo de infecção pelo HIV, baixos níveis pregressos de CD4 e elevada carga viral inicial. Ellis et al.,<sup>44</sup> em 2011, já haviam evidenciado a associação de baixo nadir de linfócitos T CD4+ e presença de HAND.

### 1.4.3 Terapia antirretroviral e alterações neurocognitivas associadas ao HIV

Estudos prévios têm demonstrado a possibilidade de remissão dos transtornos cognitivos relacionados ao HIV. Há dados que sugerem que considerável parcela de pacientes com transtorno neurocognitivo relacionado ao HIV tem um curso flutuante do desarranjo cognitivo ao longo do tempo, sendo possível considerar a remissão desta entidade.<sup>35</sup>

Uma revisão sistemática sugere que há melhora do déficit neurocognitivo após a introdução de TARV em portadores de HIV, no entanto, a heterogeneidade dos estudos não permitiu uma metanálise dos dados, não sendo possível definir se a causa dessa flutuação estaria relacionada especificamente a TARV.<sup>45</sup>

Joska et al.<sup>46</sup>, em estudo com limitado número de pacientes, observaram melhora das alterações neuropsicológicas após um ano em pacientes que iniciaram TARV.

Outra recente publicação de grupo formado por expertos sugere que, embora não seja possível definir se as alterações neurocognitivas serão permanentes ou reversíveis, há dados que sugerem benefício da TARV nas alterações cognitivas.<sup>18</sup>

A supressão da replicação do HIV no SNC é aventada como possivelmente associada a modificações no curso das alterações neurocognitivas. Regimes de tratamento com antirretrovirais que tenham melhor penetração através da barreira hemato-encefálica determinam menores níveis de cópias virais no líquido cefalorraquidiano de indivíduos soropositivos para o HIV e, conseqüentemente, funcionariam como proteção para os danos cerebrais causados pelo vírus. Embora a noção de que maiores níveis de penetração das drogas no SNC sejam determinantes de menor dano neural, esta não é condição exclusivamente suficiente para garantir proteção em todos os indivíduos, uma vez que, por si só, não interfere em outros processos lesivos ao SNC como a ativação imune persistente, comorbidades e efeitos tóxicos potenciais dos antirretrovirais.<sup>42,47</sup>

Em face destes conceitos, estudos têm buscado estabelecer escalas ou rankings de penetração e efetividade das drogas antirretrovirais no SNC e avaliar a associação destas com o desempenho dos pacientes em testes neuropsicológicos.

Letendre<sup>42</sup> elaborou uma escala de penetração de drogas ARV no SNC (Central Nervous System Penetration-Effectiveness Ranking For Antirretroviral Drugs – CPE Ranking) que tem sido a mais referida na literatura. O escore atribuí

pontuação de 1 a 4 para cada droga do regime em uso, sendo maior a nota quanto mais elevada a penetração. Poucos estudos têm comparado este ranking com diferentes desfechos, com resultados variáveis, não havendo ponto de corte estabelecido que se associe com melhor desempenho neurocognitivo.<sup>42,48-50</sup>

Estudo prévio avaliou o CPE Ranking como preditor de supressão da replicação do HIV no SNC em 301 amostras pareadas de plasma e líquido. Os autores definiram pontos de corte próximos a média obtida de 6 (interquartis obtidos de 6 a 8), analisando cutt-offs de 6 a 9 como possíveis preditores de carga viral indetectável no líquido. O estudo evidenciou que escores maiores ou iguais a 6 se associaram com supressão da carga viral no líquido em pacientes com carga viral plasmática também indetectável.<sup>51</sup>

Ciccarelli et al.<sup>52</sup> realizaram estudo transversal que incluiu 101 pacientes e avaliou a associação entre escore do CPE Ranking e alterações neurocognitivas. Os resultados mostraram associação independente entre escores  $\geq 6$  e melhor performance na avaliação neurocognitiva realizada.

Desta forma, o reconhecimento da possível reversibilidade do transtorno torna indispensável seu estudo, caracterização e monitoramento para avaliação de potenciais intervenções.

## **1.5 Rastreamento e diagnóstico das alterações neurocognitivas associadas ao HIV**

O diagnóstico das HAND geralmente é presuntivo e se baseia na história clínica, exame neurológico e cognitivo, além de exclusão de outras causas através de história clínica, métodos de imagem e líquido cefalorraquidiano.<sup>21</sup>

Idealmente, a utilização de métodos acurados de avaliação cognitiva deve permitir a identificação de alterações desde muito brandas até quadros sintomáticos mais graves. Além do mais, é essencial que os testes utilizados sejam validados para o contexto social, cultural e econômico da população em estudo.<sup>39</sup>

Desta forma, o diagnóstico definitivo das alterações cognitivas em pessoas vivendo com HIV requer a realização de extensa e demorada bateria de testes neuropsicológicos aplicados por profissional experiente, condições estas não disponíveis em grande parte dos centros de referência para HIV/AIDS. No entanto, apesar de não haver dados que suportem a recomendação de um único teste

específico, simples, de fácil execução e verdadeiramente válido para o diagnóstico das HAND, diversos instrumentos foram desenvolvidos com objetivo de avaliar funções corticais e subcorticais com intuito de rastrear indivíduos com maior chance de apresentar HAND.<sup>18,40</sup> São eles:

### **1.5.1 Escala de demência pelo HIV (HIV dementia scale – HDS)**

Instrumento muito referido na literatura. Inicialmente desenvolvida para identificar a demência associada ao HIV, condição menos prevalente atualmente dentro do espectro das HAND. Esta ferramenta propicia rápida avaliação baseada em testes de movimentação ocular, habilidades motoras, aprendizagem simples e atenção. Embora possua especificidade próxima de 90% para formas graves da doença, possui limitada sensibilidade e especificidade para as formas mais leves, além da necessidade de ser aplicado por profissional experiente.<sup>40,53</sup>

### **1.5.2 Teste de avaliação cognitiva de montreal (montreal cognitive assessment – MoCA test)**

Instrumento de relativa facilidade em sua aplicação, compreensível em diferentes culturas, inclui subtestes para avaliação de atenção, concentração, memória, função executora e raciocínio. Permite identificar alterações em quadros corticais e subcorticais. Embora mostrando resultados promissores como ferramenta de triagem para identificação de transtornos neurocognitivos em portadores de HIV, possui poucos estudos, tendo um deles mostrado limitada sensibilidade e especificidade.<sup>31,40,54</sup>

### **1.5.3 Escala internacional de demência pelo HIV (International HIV dementia scale - IHDS)**

É considerada uma ferramenta de fácil execução, simples aplicação e compreensível em diferentes contextos culturais.<sup>53,55</sup> Este instrumento possui a vantagem de ser de rápida aplicação, tem moderada sensibilidade e especificidade para rastreamento de HAND, não necessita de examinador altamente treinado e pode ser facilmente aplicado em diferentes contextos culturais. Tem sido

amplamente recomendado e utilizado em vários estudos que avaliaram a prevalência de alterações neurocognitivas em portadores de HIV, mostrando adequada acurácia para identificação de alterações neurocognitivas. Embora não seja uma ferramenta diagnóstica definitiva, permite identificar indivíduos com alterações possivelmente relacionadas ao HIV.<sup>18,21,53-58</sup>

Esta escala é dividida em três subtestes que avaliam velocidade motora, velocidade psicomotora e memória de registro:

a - timed finger-tapping (domínio de velocidade motora), em que o paciente é solicitado para bater alternadamente os dois primeiros dedos da mão não dominante o mais rapidamente que puder, abrindo e fechando completamente os dedos;

b - timed alternating hand sequence test (domínio de velocidade psicomotora), em que o paciente é solicitado a realizar a seguinte sequência de movimentos com a mão dominante: punho cerrado em uma superfície, mão espalmada em uma superfície e mão aberta perpendicular a superfície;

c – Recall (domínio de memória): o paciente é solicitado a lembrar de quatro palavras fornecidas no início do teste (ex.: cachorro, chapéu, feijão, vermelho)

O texto original fornece uma pontuação para cada subteste, num total de 12 pontos. Indivíduos com pontuação igual ou inferior a 10 devem ser considerados como tendo alteração neuropsicológica, possuindo este valor de corte uma sensibilidade de 80%.<sup>53</sup>

Recente revisão sistemática sobre a utilização da IHDS mostrou sensibilidade de 64% e especificidade de 66%, quando aplicada a pacientes sintomáticos. Embora os dados desta revisão sugiram que a IHDS não seja adequada para propósitos diagnósticos quando utilizada isoladamente, sua utilização é aceitável em clínicas de atendimento a portadores do HIV.<sup>59</sup>

Outra revisão sistemática com metanálise sobre a acurácia da IHDS, mostrou valores semelhantes de sensibilidade (64%) e especificidade (59%) para HAND em países em desenvolvimento, mostrando acurácia adequada para detecção destes transtornos em ambulatórios gerais de HIV em que avaliação neuropsicológica completa não está disponível.<sup>60</sup>

Esta escala foi recentemente validada no Brasil. O estudo avaliou uma coorte de 187 adultos portadores do HIV no Rio de Janeiro. A IHDS foi comparada com uma bateria de testes neuropsicológicos que avaliaram memória verbal e aprendizagem, desempenho psicomotor, velocidade motora e desempenho de

sistemas frontais; todos os testes foram ajustados para idade e educação e pareados por estas variáveis com 120 controles HIV negativos. O diagnóstico de HAND foi estabelecido com base nos testes neuropsicológicos de acordo com os critérios atualmente utilizados, como propostos por Antinori et al.[35]<sup>34</sup> Utilizando-se o ponto de corte de  $\leq 10$ , a sensibilidade e especificidade para todas as formas de HAND foram 55% e 80% respectivamente, sendo que para a forma mais grave (demência associada ao HIV, estes valores foram de 78,5% e 80,8% respectivamente. Visando sua utilização com instrumento de rastreamento, ao se modificar o ponto de corte para  $\leq 11$ , a sensibilidade e a especificidade para as formas assintomática e leve foi de 75,7% e de 52,8% respectivamente. O estudo também comparou a utilização da IHDS por profissionais não médicos, mostrando moderada a forte concordância quando aplicado pelos diferentes profissionais.<sup>61</sup>

#### **1.5.4 Teste de codificação dígitos-símbolos (Wechsler Adult Intelligence Scale Digit Symbol Coding Subtest - terceira edição)**

Este instrumento permite avaliar a velocidade de processamento de informação, podendo ser influenciado por alterações na percepção visual, memória de curto prazo e coordenação motora. É sensível a alterações no domínio da motivação e velocidade motora e atenção, podendo ter resultado alterado em condições como dano cerebral, demência, depressão e idade avançada.<sup>62</sup> Baseia-se na tarefa de copiar símbolos referenciados por números no topo da página, sendo o paciente solicitado a atribuir aos números os símbolos correspondentes apresentados o mais rapidamente possível (domínio de velocidade de processamento); a pontuação a ser considerada é o número de símbolos corretos atribuídos dentro do tempo determinado de 120 segundos. A interpretação deve idealmente se basear em dados prévios disponíveis normatizados e ajustados para a população estudada. Alternativamente pode ser feita a comparação entre grupos a serem avaliados. É utilizado como parte da avaliação neurocognitiva e não como ferramenta isolada de diagnóstico, uma vez que avalia um único domínio cognitivo.



### **1.5.5 Teste da marcha cronometrada (Timed gait test)**

Procedimento padronizado para avaliar disfunção motora de extremidades inferiores e anormalidades de marcha em pacientes com HIV. Consiste na realização de uma caminhada de 10 jardas (10ya=9,144m), ida e volta, totalizando 20 jardas (18,288m). O paciente é solicitado para caminhar o mais rapidamente que puder, devendo estar usando calçados apropriados. O cronômetro é acionado quando o paciente deixa a linha de partida e novamente quando cruza a linha de partida. O escore considerado será a média de tempo de três sequências realizadas. O teste deve ser interrompido se o participante demorar mais de 45s para completar uma sequência de ida e volta.<sup>63</sup>

Pacientes com alterações neurocognitivas associadas ao HIV apresentam média de tempo maior para completar o teste quando comparados com indivíduos sem alteração neurocognitiva ou controles não portadores do HIV, compatível com a bradicinesia determinada pelas alterações subcorticais do HIV.<sup>64-65</sup>

### **1.6 Prevalência de alterações neurocognitivas em pessoas com HIV/AIDS**

A prevalência das alterações neurocognitivas em portadores do HIV tem sido estimada entre 20 a 50% em todo o mundo.<sup>66</sup> Considerando as grandes variações nas taxas relatadas nos diversos estudos e devido a diversidade de testes utilizados para o diagnóstico, a real prevalência das HAND tem sido amplamente discutida.<sup>67-69</sup>

No Brasil há poucos dados sobre a prevalência de alterações neurocognitivas em portadores do HIV. Recentemente foi reportada taxa de 60% de alterações neurocognitivas em estudo realizado na cidade de Curitiba, Paraná. A pesquisa utilizou uma bateria de testes neuropsicológicos adaptadas para o Brasil em uma coorte de 52 pacientes.<sup>68</sup> Outro estudo brasileiro realizado no Rio de Janeiro que incluiu uma coorte de 187 pacientes reportou prevalência de 52,4% usando vários testes neuropsicológicos, incluindo a IHDS.<sup>61</sup>

Há desafios ao se avaliar a prevalência de HAND em populações, especialmente em cenários com limitações de recursos. A falta de expertise em neurologia, a diversidade cultural, educacional e linguística e a indisponibilidade de instrumentos validados para a população estudada são fatores limitantes para avaliar o impacto das HAND em determinadas populações.<sup>39</sup> No entanto, estudos

sugerem que testes mais breves e objetivos como a Escala Internacional de Demência pelo HIV, com boa penetração transcultural, possam ser utilizados para diagnosticar casos prováveis de HAND em populações para as quais não há instrumentos mais detalhados validados.<sup>35,39,53,57-58,70</sup>

### **1.7 Avaliação funcional de desempenho em atividades cotidianas**

A mensuração do impacto que as alterações neurocognitivas exercem no dia-a-dia dos indivíduos é dependente de instrumentos cuja acurácia também se relaciona a sua adequação ao contexto em que se insere a população em estudo. Ademais, é necessário identificar variáveis que possam contribuir para o declínio funcional destes indivíduos em suas atividades cotidianas, tais como uso de substâncias, antecedentes de infecções do SNC, traumatismo crânio-encefálico prévio e outros relacionados nos critérios propostos por Antinori et al.<sup>35,39</sup>

Há diversos instrumentos para avaliar desempenho em atividades cotidianas, alguns tendo sido utilizados previamente para avaliação de declínio funcional em pacientes com HAND, a exemplo: Karnofsky Performance Scale, Questionnaire for Instrumental Activities of Daily Living e Questionnaire for Role and Physical Quality of Life.<sup>28</sup> A avaliação baseada no desempenho em atividades pela Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária<sup>71</sup> tem sido a mais frequentemente utilizada em estudos previamente realizados e sugerida por Antinori et al.<sup>35</sup> na atual nosologia.<sup>35,54,57-58</sup>

Entende-se por atividades instrumentais da vida diária as habilidades necessárias para o indivíduo levar uma vida independente dentro da comunidade onde vive e inclui a capacidade para preparar refeições, realizar compras, utilizar transporte, cuidar da casa, utilizar telefone, administrar as próprias finanças, tomar seus medicamentos.<sup>72</sup>

Um estudo brasileiro avaliou a confiabilidade da Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária adaptada a partir da Questionnaire for Instrumental Activities of Daily Living e mostrou que a versão adaptada ao contexto do Brasil é satisfatória em termos de reprodutibilidade e objetividade.<sup>73</sup>

### **1.7.1 Escala de avaliação das atividades instrumentais da vida diária adaptada ao contexto brasileiro**

Este instrumento foi desenvolvido a partir da Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária desenvolvida por Lawton, Brody<sup>71</sup> e adaptada ao contexto brasileiro.<sup>73</sup> Avalia o grau de dependência/independência para realização das seguintes tarefas do dia a dia:

- 1- Uso do telefone;
- 2- Fazer viagens;
- 3- Fazer compras;
- 4- Preparar refeições;
- 5- Realização de trabalho doméstico;
- 6- Auxílio no uso de medicações;
- 7- Utilização de dinheiro.

A versão adaptada ao contexto brasileiro é composta de sete itens com pontuação variando de um a três pontos, totalizando 21 pontos, sendo maior o grau de independência quanto maior for a pontuação.

### **1.8 HIV/AIDS e transtorno depressivo**

Transtornos depressivos são muito frequentes em pessoas vivendo com HIV/AIDS, tendo impacto negativo na qualidade de vida e na adesão ao tratamento.<sup>74</sup> A prevalência de sintomas depressivos e depressão maior são significativamente maiores nestes indivíduos do que na população geral, tendo sido reportadas taxas que variam de 12 a 66%.<sup>75-76</sup> Estudo realizado no município de Pelotas, Brasil, reportou prevalência de sintomas depressivos em 32% dos 246 pacientes com HIV estudados.<sup>76</sup> Outro estudo brasileiro, realizado na cidade de Recife, avaliando portadores de HIV/AIDS com mais de 50 anos, evidenciou presença de depressão em 34,5% dos 52 pacientes analisados.<sup>56</sup>

Tem sido observada variabilidade nas taxas de prevalência de transtornos depressivos descritos em estudos prévios que podem, pelo menos em parte, ser explicada pela diversidade de instrumentos utilizados para avaliação e os pontos de

corde utilizados em diferentes localidades, ou disponibilidade de instrumentos validados para tal mensuração.<sup>76</sup>

Os seguintes instrumentos têm sido frequentemente utilizados para avaliação de depressão em diferentes contextos:

### **1.8.1 Escala de depressão de Hamilton (Hamilton depression rating scale – HAM-D)**

Inicialmente desenvolvida para graduar os sintomas depressivos em pacientes previamente diagnosticados,<sup>77-78</sup> a HAM-D possui duas versões, uma com 17 itens (HAM-D 17) e outra com 21 itens (HAM-D 21), esta última incluindo sintomas paranóides e obsessivo-compulsivos. Diversos estudos tem mostrado que a versão de 17 itens é útil no rastreamento de transtornos depressivos em diferentes contextos como portadores de epilepsia, doença renal terminal, demência e esquizofrenia, embora com resultados variáveis em relação a sua acurácia.<sup>79-83</sup> Este instrumento tem sido recomendado e utilizado também para rastreamento de transtornos depressivos em portadores do HIV de acordo com diretrizes internacionais.<sup>84</sup>

Bragança, Palha<sup>85</sup> avaliaram na cidade do Porto, Portugal, 130 pacientes com infecção pelo HIV entre fevereiro e outubro de 2008. Utilizando a HAM-D 17 os autores encontraram uma prevalência de depressão de 34%.

A HAM-D 17 consiste em um questionário aplicado pelo investigador, sendo sugerido que seja conduzido com base em guia de entrevista previamente estruturado.<sup>86</sup> Leva cerca de 20 minutos para ser concluído. A pontuação varia de 0 a 52. Escores acima de 7 (sete) são compatíveis com transtorno depressivo.<sup>87</sup>

### **1.8.2 Escala de depressão geriátrica**

Instrumento desenvolvido por Yesavage,<sup>88</sup> comumente utilizado para rastreamento de depressão na população idosa. Originalmente desenvolvida contendo 30 itens, possui a vantagem de ser aplicada por profissionais não especialistas, uma vez que as respostas são obtidas de forma dicotômicas em sim e não para cada item.<sup>89</sup> Outras versões contendo quinze, quatro e um item foram desenvolvidas e até mesmo validadas para diferentes contextos no Brasil.<sup>90-93</sup> A

versão de 30 itens mostrou elevada sensibilidade e alto valor preditivo negativo em estudo prévio realizado no Brasil.<sup>89</sup>

Estudo brasileiro realizado na cidade de Recife no ano de 2008 avaliou a prevalência de HAND e depressão em portadores de HIV com mais de 50 anos. Um total de 52 pacientes foram avaliados através da Escala de Depressão Geriátrica de 15 itens, sendo a frequência encontrada de depressão de 34,62%, dados compatíveis com estudos prévios realizados que relatam prevalências de 30% a 60%.<sup>56</sup>

### **1.9 Justificativa do estudo**

A elevada prevalência de alterações neurocognitivas e transtornos depressivos em portadores de HIV e o número cada vez maior de pessoas vivendo com HIV/AIDS apontam para um crescente ônus social e econômico desta síndrome.

O impacto do envelhecimento, do transtorno depressivo e das alterações neurocognitivas na qualidade de vida e desempenho de atividades diárias é de extrema relevância. Conhecer sua prevalência e seu grau de influência nas populações estudadas é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de manejo clínico que propiciem um envelhecimento cognitivo e funcional saudáveis em portadores de HIV.<sup>22,74</sup>

Desta forma, este estudo propõe determinar a prevalência de transtorno depressivo e alterações neurocognitivas, fatores associados, bem como as repercussões funcionais nas atividades cotidianas de pacientes portadores de HIV acompanhados nos ambulatórios de Infectologia da Faculdade de Medicina de Marília.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo primário**

O objetivo principal do presente estudo foi avaliar a prevalência de alterações neurocognitivas e de transtorno depressivo em portadores de HIV atendidos nos ambulatórios de Infectologia da Faculdade de Medicina de Marília.

### **2.2 Objetivos secundários**

Avaliar a associação entre as alterações neurocognitivas e transtorno depressivo.

Avaliar a associação entre as alterações neurocognitivas e idade, gênero, escolaridade, duração da infecção pelo HIV, menor nível de linfócitos T CD4+, maior nível de progresso de carga viral do HIV e escore de penetração em SNC do esquema ARV vigente.

Avaliar associação entre os resultados nos diversos instrumentos utilizados (IHDS, Teste de Codificação Dígitos-Símbolos e Teste da Marcha Cronometrada).

Avaliar o impacto das alterações neurocognitivas nas atividades da vida diária.

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 Procedimentos éticos

O projeto do presente estudo foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Marília e aprovado sob protocolo n. 670/12 (**ANEXO A**).

A confidencialidade dos dados coletados foi assegurada e todos os participantes foram informados sobre a pesquisa, sendo incluídos mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (**ANEXO B**).

Foi permitido aos participantes solicitar sua exclusão do presente estudo em qualquer momento no decorrer de sua execução, sem qualquer prejuízo para seu acompanhamento e tratamento.

#### 3.2 População

Foram estudados os pacientes portadores de HIV em acompanhamento nos Ambulatórios de Infectologia da Faculdade de Medicina de Marília no ano de 2012 e 2013 que concordaram em fazer parte do presente estudo, de acordo com os seguintes critérios:

Critérios de inclusão:

- 1- Ter infecção confirmada pelo HIV
- 2- Ter 18 anos ou mais de idade
- 3- Concordar em participar do estudo e assinar o TCLE

Critérios de exclusão:

- 1- Pertencer à população carcerária
- 2- Ter doença oportunista em atividade
- 3- Ter doença clínica descompensada
- 4- Ter tido internação por doença relacionada ao HIV nos últimos três meses

5- Ser incapaz de decidir sobre a participação no estudo (pacientes com dependência total ou parcial secundária a doenças neurológicas ou psiquiátricas, relacionadas ou não ao HIV, p.ex. seqüela de acidente vascular encefálico,

demência avançada de qualquer natureza, doenças psiquiátricas como esquizofrenia).

O serviço de Infectologia da Faculdade de Medicina de Marília (Famema) presta atendimento ambulatorial a pacientes com diversas doenças infecciosas, incluindo portadores do HIV. Localizado no Município de Marília, o ambulatório de Infectologia é referência para 62 municípios da região, inclusive para a população carcerária de penitenciárias pertencentes aos municípios da área de abrangência da Direção Regional de Saúde IX (DRS-IX) da Secretaria de Estado da Saúde do Governo do Estado de São Paulo.

### **3.3 Desenho do estudo**

Foi realizado um estudo observacional transversal descritivo e analítico para determinação da prevalência de alterações neurocognitivas e transtorno depressivo em portadores de HIV e as variáveis associadas a HAND. Após consulta médica realizada por um médico assistente, os pacientes foram convidados pelo pesquisador a participar do estudo. Todos os pacientes incluídos no estudo foram avaliados por um único entrevistador, que aplicou um questionário semi-estruturado para obtenção de dados demográficos e clínicos. Posteriormente os pacientes foram submetidos aos seguintes testes: Escala Internacional de Demência pelo HIV, Teste de Codificação Dígitos-Símbolos, Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens, Escala de Depressão Geriátrica (em indivíduos com 60 anos ou mais de idade), Escala de Avaliação das Atividades Instrumentais da Vida Diária Adaptada ao Contexto Brasileiro e Teste da Marcha Cronometrada. O tempo médio para realização completa da avaliação foi de 45 minutos.

### **3.4 Variáveis demográficas e clínicas**

Dados como gênero, raça, estado civil, profissão, escolaridade, doenças prévias, comorbidades, contagem de linfócitos T CD4+, carga viral do HIV e outros foram obtidos durante consulta médica e pela revisão de prontuário.



### **3.5 Classificação da terapia antirretroviral em relação a penetração em SNC**

Foi utilizado o Central Nervous System Penetration-Effectiveness Ranking For Antirretroviral Drugs (CPE Ranking) para classificar a terapia antirretroviral em uso em relação a penetração em SNC (**ANEXO C**).<sup>42</sup>

### **3.6 Avaliação neurocognitiva**

Para avaliação neurocognitiva foram aplicados os seguintes testes neuropsicomotores:

#### **3.6.1 Escala internacional de demência pelo HIV (IHDS - International HIV dementia scale) (ANEXO D)**

Possui 3 subtestes que avaliam os domínios cognitivos de velocidade motora fina, velocidade psicomotora e memória verbal. Indivíduos com pontuação igual ou menor que 10 foram considerados como portadores de provável alteração neurocognitiva.<sup>53,61</sup>

#### **3.6.2 Teste de codificação dígitos-símbolos (Wechsler Adult Intelligence Scale Digit Symbol Coding Test) (ANEXO E)**

Avaliação de domínio cognitivo de velocidade de processamento. Para este teste foi calculada a média e desvio padrão do score bruto dos indivíduos avaliados para comparação com o desempenho na IHDS.<sup>62</sup>

#### **3.6.3 Teste da marcha cronometrada (Timed gait test )**

Avaliação de domínio cognitivo motor grosseiro, tendo sido calculada a média e desvio padrão do tempo obtido em segundos para comparação com o desempenho na IHDS.<sup>63</sup>

### **3.7 Avaliação de transtorno depressivo**

Para identificação de transtorno depressivo os seguintes instrumentos foram utilizados:

#### **3.7.1 Escala de depressão de Hamilton de 17 itens (HAM-D 17) (ANEXO F)**

Foram considerados como portadores de transtorno depressivo pacientes com escore acima de sete na escala de 17 ítems.<sup>87</sup>

#### **3.7.2 Escala de depressão geriátrica (ANEXO G)**

Utilizou-se a versão de 30 itens, tendo sido considerados como portadores de transtorno depressivo escores iguais ou maiores que 11.<sup>89</sup>

Considerando a definição do Estatuto do Idoso do Ministério da Saúde do Brasil<sup>94</sup> foi aplicada nos indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos da amostra do presente estudo.

### **3.8 Avaliação de desempenho em atividades da vida diária**

Para avaliação de desempenho nas funções diárias e identificação de declínio funcional nos pacientes do estudo foi utilizado o seguinte instrumento:

#### **3.8.1 Escala de avaliação das atividades instrumentais da vida diária adaptada ao contexto brasileiro (ANEXO H)**

Os pacientes foram classificados de acordo com a pontuação no instrumento, sendo categorizados em totalmente dependentes (7 pontos), parcialmente dependentes (8 a 20 pontos) e independentes (21 pontos).<sup>73</sup>

### 3.9 Análise estatística

Foi realizada análise descritiva dos dados demográficos e clínicos dos pacientes calculando-se média e desvio padrão das variáveis contínuas e as proporções das variáveis categóricas.

Pacientes com escore  $\leq 10$  na IHDS foram considerados portadores de alterações neurocognitivas e comparados àqueles com escore  $> 10$ , em relação: idade, gênero, escolaridade, tempo de infecção pelo HIV, menores níveis progressos de linfócitos T CD4+, maiores níveis progressos de carga viral do HIV e escore  $\geq 6$  do CPE Ranking do esquema antirretroviral em uso. Foi realizada também a comparação das médias obtidas no Teste da Marcha Cronometrada, Teste de Codificação Dígitos-Símbolos, escore da HAM-D 17 e o desempenho em atividades instrumentais da vida diária entre os grupos de pacientes com escore  $\leq 10$  ou  $> 10$  na IHDS.

As comparações foram feitas utilizando-se os testes do qui- quadrado de Pearson, t-test de Student ou análise de variância, teste exato de Fisher, Kruskal Wallis, de acordo com a natureza e distribuição dos dados. O coeficiente de correlação de Pearson foi usado para avaliar a força da associação entre as variáveis contínuas.

Foi realizada regressão múltipla para avaliar associação entre o desempenho no IHDS e as variáveis gênero, idade, escolaridade, contagem de linfócitos T CD4+ progresso  $< 200 \text{ cel/mm}^3$ , CV  $> 100.000$  cópias/ml e transtorno depressivo. Foi utilizado o método Forward com critério de entrada de  $p < 0,05$  e critério de remoção  $p < 0,10$ . Nível de significância a 0,05 foi considerado. Foi usado o software SPSS (Statistical Package for Social Science) versão 18.0 para Windows (SPSS INC., Chicago, IL) para análise dos dados.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Dados gerais da amostra

A população estudada incluiu os pacientes com infecção pelo HIV em seguimento nos ambulatórios da infectologia no ano de 2012 e 2013 que preencheram os critérios de inclusão previamente definidos.

Segundo dados fornecidos pelo Núcleo Técnico de Informação da Famema, em 2013 195 pacientes estavam cadastrados no ambulatório de Infectologia. Destes, 28 pertenciam a população carcerária, 15 apresentavam critérios clínicos de exclusão, 8 foram transferidos para outro serviço e 5 pacientes foram a óbito. Ao final do período de coleta de dados, revisão de prontuário mostrou que 14 pacientes não compareceram em consulta por mais de 6 meses e faltaram ao último retorno agendado, tendo sido considerados como abandono de seguimento. Portanto, 125 ( $195 - 28 - 15 - 8 - 5 - 14 = 125$ ) foram considerados elegíveis para participar do estudo. Oito pacientes não compareceram na data programada da avaliação e 3 pacientes recusaram participar do estudo. Foram avaliados 114 pacientes, perfazendo 91,2% ( $114/125$ ) da amostra elegível.

No período de 19 de junho de 2012 a 29 de agosto de 2013 foram avaliados 114 pacientes, sendo 57,9% homens ( $66/114$ ) e 42,1% mulheres ( $48/114$ ), com idade média de  $46,7 \pm 11,6$  anos. Apenas dezesseis por cento dos pacientes ( $19/114$ ) tinham idade igual ou maior de sessenta anos. Oitenta e três por cento da amostra ( $95/114$ ) referiam atividade heterossexual e 37,7% ( $43/114$ ) eram viúvos ou separados.

As atividades profissionais mais frequentes foram: trabalho doméstico 23,7% ( $27/114$ ), seguido por trabalho no setor da indústria ou construção civil 20,2% ( $23/114$ ). Predominaram indivíduos da raça branca 47,4% ( $54/114$ ); a escolaridade média foi  $7,1 \pm 3,7$  anos, sendo que cinco pacientes nunca frequentaram escola. A **Tabela 1** mostra as características da população estudada.

**Tabela 1 – Características demográficas dos pacientes avaliados**

	Valor	Porcentagem
<b>Total de pacientes da amostra</b>	114	
<b>Idade (anos)</b>		
Média (DP)	46,71 (11,64)	
Idade mínima-máxima	20-74	
Idade ≥60 anos	19	16,7%
<b>Gênero</b>		
Masculino	66	57,9%
Feminino	48	42,1%
<b>Atividade sexual</b>		
Heterossexual	95	83,3%
Homossexual	18	15,8%
<b>Raça/cor</b>		
Branco	54	47,4%
Pardo	44	38,6%
Preto	16	14,0%
<b>Escolaridade</b>		
Média em anos (DP)	7,15 (3,7)	
Mínima-máxima	0-15	
<b>Estado Civil</b>		
Solteiro	38	33,3%
Casado/Amasiado	33	28,9%
Separado /Viúvo	43	37,7%
<b>Profissão (categoria)</b>		
Doméstico	27	23,5%
Setor indústria e construção civil	23	20,2%
Setor técnico, científico, artístico, cultural	17	14,9%
Setor serviços	16	14,0%
Setor rural	12	10,5%
Setor comércio	10	8,8%
Setor transportes	9	7,9%

DP=desvio padrão

Tabagismo foi relatado em 59,6% (68/114), consumo de álcool em 71,1% (81/114) e uso de drogas ilícitas foi referido por 18,4% (21/114) dos participantes.

Apresentavam outras doenças 50,0% (57/114) dos pacientes. Doenças metabólicas ou endocrinológicas estavam presentes em 26,4% (30/114) dos pacientes, proporção igual a das doenças cardiovasculares, também com 26,4% (30/114). Dezenove por cento da amostra (22/114) possuía mais de uma doença associada.

Na amostra oito pacientes relataram traumatismo craniano prévio sem sequelas, dois referiram parada cardiorrespiratória progressa sem sequelas. Três pacientes eram infectados com vírus da hepatite B e quatro, hepatite C.

O uso de outras medicações não relacionadas ao tratamento da infecção pelo HIV foi verificado em 51,8% (59/114) dos pacientes, sendo que 12,3% (14/114) usavam duas ou mais medicações; 22,8% (26/114) usavam anti-hipertensivos, 8,7% (10/114) usavam hipoglicemiantes orais, 10,5% (12/114) estatinas ou fibratos e 12,3% (14/114) faziam uso de antidepressivos (**Tabela2**).

**Tabela 2 – Perfil de morbidade atual e progresso dos pacientes avaliados**

	Valor	Porcentagem
<b>Total de pacientes da amostra</b>	114	
<b>Tabagismo</b>		
Sim	68	59,6%
<b>Consumo de álcool</b>		
Sim	81	71,1%
<b>Drogas ilícitas</b>		
Sim	21	18,4%
<b>Outras doenças</b>		
Não	57	50,0%
Endócrino/Metabólicas	30	26,4%
Cardiovascular	30	26,4%
Osteoarticulares	3	2,6%
Outras doenças <sup>1</sup>	6	5,3%
Indivíduos com 2 ou mais comorbidades	22	19,3%
<b>Medicações em uso</b>		
Não	55	48,2%
Anti-hipertensivos	26	22,8%
Anti-depressivos	14	12,2%
Estatina e/ou fibrato	12	10,5%
Hipoglicemiante oral e/ou insulina	10	8,7%
Antibioticoprofilaxia	8	7,0%
Anti-convulsivantes	4	3,2%
Indivíduos usando 2 ou mais medicações	14	12,2%

1.Outras doenças=nefropatia e oftalmopatia

O tempo médio de diagnóstico da infecção pelo HIV era de 8,6 anos ( $\pm$  5,7), variando de 1 a 21 anos. Estavam em uso de TARV 89,5% (102/114) dos pacientes. Considerando os 100 pacientes que estavam em uso prolongado da TARV e o CPE

Ranking dos esquemas em uso, 95% (95/100) apresentavam valores maiores ou iguais a 6.

**Tabela 3 – Dados da infecção pelo HIV na população estudada**

	Valor	Porcentagem
<b>Total de pacientes da amostra</b>	114	
<b>Tempo Dx infecção pelo HIV</b>		
Média (DP)	8,6 (5,7)	
Mínimo-máximo	1-21	
<b>Uso TARV atual</b>		
Não	12	10,5%
Sim	102	89,5%
<b>Tempo de uso TARV (anos)</b>		
Média (DP)	7,09 (5,57)	
Mínimo-máximo	0-21	
<b>CPE Ranking TARV atual</b>	100 pacientes	
N. indivíduos CPE≥6	95	95%

DP=desvio padrão; Dx=diagnóstico; TARV=Terapia antirretroviral; CPE Ranking=escore de penetração de drogas antirretrovirais no SNC

Infecções oportunistas prévias foram diagnosticadas em 40,4% (46/114) dos pacientes, sendo as mais frequentes toxoplasmose em SNC em 13,2% (15/114), pneumocistose em 10,6% (12/114) e micobacterioses extrapulmonares em 6,2% (7/114). Aproximadamente 19% da amostra avaliada (22/114) já tivera infecção em SNC.

Os valores de CD4 recentes eram maiores que 500 cel/mm<sup>3</sup> em 47,4% (54/114) dos pacientes, sendo que 50,9% (58/114) dos pacientes já tiveram níveis de CD4 menores que 200 cel/mm<sup>3</sup>. Carga viral abaixo do limite de detecção foi identificada em 66,6% (76/114) dos pacientes, no entanto 31,6% (36/114) já tiveram carga viral pregressa com mais de 100.000 cópias/ml. Seis pacientes eram provenientes de outros serviços e não havia informação sobre maior carga viral pregressa no prontuário (**Tabela 3.1**).

**Tabela 3.1 – Dados da infecção pelo HIV na população estudada**

	<b>Valor</b>	<b>Porcentagem</b>
<b>Total de pacientes da amostra</b>	114	
<b>Doença oportunista prévia</b>		
Não	68	59,6%
Neurotoxoplasmose	15	13,2%
Pneumocistose	12	10,6%
Micobacteriose disseminada	7	6,2%
Esofagite por Cândida	5	4,4%
Criptococose SNC	4	3,5%
Sarcoma de Kaposi	3	2,6%
Herpes Zoster disseminado	2	1,8%
Criptosporidiose Crônica	2	1,8%
Histoplasmose	1	0,9%
<b>Infecção progressa SNC</b>		
Neurotoxoplasmose	15	13,2%
Neurocriptococose	4	3,5%
Neurotuberculose	1	0,9%
Sífilis SNC	1	0,9%
Meningite não especificada	1	0,9%
<b>Contagem linfócitos T CD4+ atual</b>		
<200 cels/mm <sup>3</sup>	9	7,9%
200-500 cels/mm <sup>3</sup>	51	44,7%
>500 cels/mm <sup>3</sup>	54	47,4%
<b>Nadir de linfócitos T CD4+</b>		
<200 cels/mm <sup>3</sup>	58	50,9%
200-500 cels/mm <sup>3</sup>	49	43%
>500 cels/mm <sup>3</sup>	7	6,1%
<b>Carga viral mais recente</b>		
<10.000 cópias/ml	97	85,1%
10.000 a 99.999 cópias/mL	13	11,4%
≥100.000 cópias/mL	3	2,6%
Sem informação de CV	1	0,9
<b>Maior carga viral progressa</b>		
<10.000 cópias/mL	28	24,6%
10.000 a 99.999 cópias/mL	44	38,6%
≥100.000 cópias/mL	36	31,6%
Sem informação de CV	6	5,3%



## 4.2 Avaliação do desempenho nos diversos instrumentos utilizados

Os dados referentes à avaliação com os diversos instrumentos aplicados encontram-se na **Tabela 4**.

**Tabela 4 – Resultado dos instrumentos aplicados**

	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentagem</b>
<b>IHDS</b>	<b>111</b>	
≤10	59	53,2%
>10	52	46,8%
≤11	79	71,2%
>11	32	28,8%
<b>Dígitos-símbolos</b>	<b>94</b>	
Escore médio (DP)	32,5 (±14)	
Mínimo-máximo	2-72	
<b>Marcha cronometrada</b>	<b>103</b>	
Média em segundos (DP)	12,9 (±2,7)	
Mínimo-máximo	9-28	
<b>HAM-D-17</b>	<b>114</b>	
>7 (deprimido)	30	26,3%
≤7 (não deprimido)	84	73,7%
<b>EAIVDB</b>	<b>114</b>	
Parcialmente dependente	36	31,6%
Independente	78	68,4%

IHDS=Escala internacional de demência pelo HIV; Dígitos símbolos=teste de codificação dígitos-símbolos; Marcha cronometrada=testa da marcha cronometrada; HAM-D-17=Escala de depressão de Hamilton de 17 itens; EAIVDB=escala de avaliação das atividades instrumentais da vida diária adaptada ao contexto brasileiro

Em 111 pacientes foi aplicada a IHDS. Três pacientes não foram submetidos à avaliação por apresentar sequela motora na mão não dominante. Escore igual ou menor que 10 foi encontrado em 53,2% (59/111) dos casos avaliados, sendo, portanto, considerados como tendo provável alteração neurocognitiva. Ao mudarmos o ponto de corte para ≤11, com o objetivo de aumentarmos a sensibilidade na detecção dos transtornos leves ou alterações assintomáticas, a porcentagem de indivíduos identificados com provável alteração neurocognitiva foi de 71,2% (79/111).

No Teste de Codificação Dígitos-Símbolos o escore médio alcançado foi de 32,5 ( $\pm 14$ ), variando de 2 a 72. Este instrumento só pôde ser aplicado em 94 pacientes. Dos pacientes que não realizaram o teste, seis eram iletrados, oito possuíam déficit de acuidade visual que comprometia a realização do teste e seis não conseguiram executar a tarefa após as instruções dadas. Houve correlação positiva e estatisticamente significativa entre escolaridade e o desempenho no teste de codificação dígitos-símbolos (coeficiente de correlação de Pearson=0,61  $p < 0,0001$ )

O Teste da Marcha Cronometrada foi aplicado em 103 pacientes; 11 indivíduos não realizaram o teste por apresentar os seguintes problemas: coxartrose (2), sequela de trauma raquimedular e paraplegia (1), sequela motora de toxoplasmose cerebral (1), ataxia por uso de álcool (1), podagra (1), dores em membros inferiores(1), sequela de necrose de cabeça de fêmur(1), alterações de marcha por neuropatia periférica (1), interrupção por risco de queda (2). O escore médio obtido foi de 12,9 ( $\pm 2,7$ ) variando de 9 a 28 segundos.

Em todos os pacientes (114) foi aplicada a Escala de Depressão de Hamilton de 17 ítems, sendo que 26,3% (30/114) obtiveram valores acima de sete sendo então considerados portadores de transtorno depressivo. A Escala de Depressão Geriátrica foi aplicada em todos os 19 pacientes com 60 anos ou mais de idade e 21,1% (4/19) obtiveram pontuação acima de 10, tendo sido considerados com transtorno depressivo.

A Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária foi aplicada em todos os pacientes, sendo que 68,4% (78/114) foram considerados independentes e 31,6% (36/114) foram considerados parcialmente dependentes.

### **4.3 Comparação do desempenho na IHDS e diversas variáveis estudadas**

A **tabela 5** mostra a comparação das diversas variáveis com o desempenho na IHDS com escore menor ou igual a 10 quando foram comparados com aqueles que obtiveram escore maior que 10.

**Tabela 5 – Comparação do desempenho na IHDS e variáveis demográficas e clínicas**

Variável	IHDS		P	OR (IC95%)
	≤10	>10		
<b>Gênero</b>				
feminino	32 (66,7%)	16 (33,3%)	0,01	2,66 (1,22-5,82)
masculino	27 (42,9%)	36 (57,1%)		
<b>Menor CD4 prévio</b>				
<200 cel/mm <sup>3</sup>	36 (65,5%)	19 (34,5%)	0,01	2,71 (1,25-5,86)
≥200 cel/mm <sup>3</sup>	23 (41,1%)	33 (58,9%)		
<b>Maior CV prévia</b>				
>100.000 cópias/ml	25 (69,4%)	11 (30,6)	0,02	2,62 (1,12-6,16)
<100.000 cópias/ml	32 (46,4%)	37 (53,6%)		
<b>CPE Ranking</b>				
<6	1 (20,0%)	4 (80,0%)	0,08	5,68 (0,61 a 52,87)
≥6	54 (58,7%)	38 (41,3%)		
	<b>Média (DP)</b>	<b>Média (DP)</b>	<b>P</b>	<b>Diferença média</b>
<b>Idade (anos)</b>	49,9 (10,75)	43,4 (12,0)	0,004	6,47 (2,16 a 10,78)
<b>Escolaridade (anos)</b>	5,86 (3,42)	8,65 (3,50)	<0,001	-2,78 (-4,09 a -1,48)
<b>Tempo Dx HIV (anos)</b>	8,59 (5,37)	8,71 (6,37)	0,91	-0,11 (-2,32 a 2,09)

IHDS= Escala Internacional de Demência pelo HIV; Menor CD4=menor contagem de linfócitos T CD4+; Maior CV= maior carga viral pregressa; CPE Ranking= escore de penetração de antirretrovirais em SNC; Tempo Dx HIV=tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV

A prevalência de alterações neurocognitivas foi maior entre mulheres quando comparada com a prevalência em homens (66,7% versus 42,9%,  $p=0,01$ ; OR 2,66 IC95% 1,22 a 5,82). A idade média no grupo com alterações neurocognitivas foi maior e estatisticamente significativa quando se comparou o grupo com alterações neurocognitivas com aquele sem estas alterações (49,9 e 43,3 anos respectivamente; diferença média de 6,4 IC95% 2,1 a 10,7). A escolaridade medida em anos foi menor entre aqueles com alterações neurocognitivas comparada com o grupo sem estas alterações,  $5,86 \pm 3,42$  e  $8,65 \pm 3,50$  respectivamente (diferença média de -2,78 IC95% -4,09 a -1,48).

Baixos níveis prévios de linfócitos T CD4+ se associaram com maior prevalência de alterações neurocognitivas, sendo que estas foram mais frequentes nos indivíduos que já tinham tido contagem de linfócitos T CD4+  $<200 \text{ cel/mm}^3$  quando comparados com aqueles que não tiveram (65,5% versus 41,1%;  $p=0,01$ ;

OR 2,71; IC95% 1,25 a 5,86). A média do nadir de linfócitos T CD4+ também foi menor no grupo com alterações neurocognitivas quando comparado com pacientes sem alterações,  $173,71 \pm 134,67$  e  $317,73 \pm 430,18$  respectivamente (diferença média  $-144,01$  IC95%  $-268,40$  a  $-19,63$ ).

Elevados níveis pregressos de carga viral mostraram associação estatisticamente significativa com a presença de alterações neurocognitivas pela IHDS. Estas alterações foram mais frequentes nos indivíduos que já tiveram carga viral plasmática  $\geq 100.000$  cópias/ml comparado com aqueles com carga viral pregressa  $< 100.000$  cópias/ml (69,4% versus 46,4%; OR 2,62 IC95% 1,12 a 6,16). A média da maior carga viral pregressa também foi maior no grupo com alterações neurocognitivas comparado com o grupo sem estas alterações,  $168.794 \pm 223.839$  cópias/ml e  $83044 \pm 122.489$  cópias/mL respectivamente (diferença média de 85,749 cópias/ml IC95% 1,164 a 154,334).

O tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV não mostrou associação com desempenho na IHDS. Da mesma forma não houve associação entre alteração neurocognitiva e o CPE Ranking.

Na análise de regressão múltipla as variáveis independentes associadas com alterações neurocognitivas pela IHDS foram gênero feminino (OR 3,31; IC95% 1,33 a 8,22), escolaridade (OR 1,24 IC95% 1,08 a 1,41) e nível pregresso de  $CD4 < 200 \text{ cel/mm}^3$  (OR 2,65 IC95% 1,09 a 6,39). **Tabela 6**

**Tabela 6 - Avaliação das variáveis associadas com as alterações neurocognitivas pela análise de regressão múltipla**

	$\beta$	P	OR	IC95%
Gênero feminino	1,198	0,010	3,31	1,33 – 8,22
Escolaridade	0,217	0,001	1,24	1,08 – 1,41
CD4 < 200 cel/mm <sup>3</sup>	0,975	0,030	2,65	1,09 -6,39
constante	-2,989	0,000		

Predição correta 68,6%; qui-quadrado=26,47  $p < 0,0001$ ;  $R^2$  0,29

A **tabela 7** a seguir mostra a comparação do desempenho no IHDS com os outros instrumentos aplicados.

**Tabela 7 – Comparação do desempenho no IHDS em relação aos diversos instrumentos**

	Nº ptes	IHDS		P	OR (IC95%)
		≤10	>10		
<b>HAM-D-17</b>	114				
>7 (deprimido)		20 (69%)	9 (31%)		
≤7 (não deprimido)		39 (47,6)	43 (52,4%)	0,054	2,45 (0,99 a 6,01)
<b>AIVDB</b>	114				
Dependência parcial		30 (88,2%)	4 (11,8%)		
Independência		29 (37,7%)	48 (62,3%)	<0,001	12,41 (3,96 a 38,83)
		<b>Média (DP)</b>	<b>Média (DP)</b>	<b>P</b>	<b>Diferença média</b>
<b>Dígitos-símbolos</b>	94				
Pontuação média (DP)		26,33(11,56)	39,5 (12,9)	<0,001	-13,19 (-18,28 a -8,11)
<b>Marcha Cronometrada</b>	103				
Tempo médio (DP)		13,81 (3,25)	11,9 (1,73)	0,001	1,8 (0,8 a 2,89)

IHDS= Escala Internacional de Demência pelo HIV; HAM-D-17= Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens; AIVDB=Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária; Dígitos-símbolos=teste de codificação dígitos-símbolos; Marcha Cronometrada= Teste da Marcha Cronometrada; Nº ptes = número de pacientes

Observou-se maior porcentagem de pacientes com escore >7 na Escala de Depressão de Hamilton entre aqueles com o desempenho na IHDS ≤10 comparados com aqueles com IHDS>10, havendo tendência a significância estatística (69% versus 31%; p=0,054 OR 2,45 IC95% 0,99 a 6,01).

A média obtida no Teste de Codificação Dígitos-Símbolos foi de 26,3 entre os pacientes com escore ≤10 no IHDS e 39,52 entre aqueles pacientes com escore >10 (p<0,001; diferença média -13,19 IC95% -18,28 a -8,11).

No Teste da Marcha Cronometrada a média de tempo em segundos entre os pacientes com escore ≤10 no IHDS foi maior que aquela obtida pelos pacientes com IHDS >10 (13.81±3.25 versus 11.96±1.73; p=0,001 diferença média 1,85 IC95% 0,80 a 2,89).

Entre os indivíduos que obtiveram escore  $\leq 10$  na IHDS 50,8% (30/59) foram considerados parcialmente dependentes na EIVDB comparados com 7,7% (4/52) daqueles com escore  $> 10$  na IHDS (OR 12,41; IC95% 3,96 a 38,83).

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Aspectos gerais

A utilização de terapia antirretroviral efetiva tem permitido que indivíduos com infecção pelo HIV vivam mais, aumentando a porcentagem de idosos acometidos. A maior sobrevivência destes indivíduos e a exposição a fenômenos imuno-inflamatórios persistentes determinados pela infecção têm levado a um aumento de doenças crônico-degenerativas, com destaque para as alterações neurocognitivas associadas ao HIV.

Com objetivo de caracterizar a população de pacientes infectados pelo HIV atendidos no ambulatório de Infectologia da Faculdade de Medicina de Marília, avaliar a prevalência de transtorno depressivo, de alterações neurocognitivas, e identificar quais variáveis poderiam estar associadas com esse desfecho, foi realizado um estudo observacional transversal descritivo e analítico.

Os 114 pacientes incluídos neste estudo, representaram 91,2% (114/125) dos pacientes potencialmente elegíveis para o estudo acompanhados no ano de 2012 e 2013, os quais mostraram características gerais semelhantes à população brasileira portadora da infecção pelo HIV. Houve distribuição semelhante de casos em relação ao gênero, confirmando a tendência que tem sido observada de aumento da incidência de HIV/AIDS em mulheres, embora os indivíduos do sexo masculino ainda continuem sendo a maioria. Dados recentes do Ministério da Saúde do Brasil apontam para uma diminuição da razão de casos entre os sexos; Em 1989, a razão era de 6 casos de AIDS em homens para um caso em mulheres; em 2011, este valor chegou a 1,7 casos em homens para um em mulheres.<sup>95</sup>

No Brasil, a maior incidência da infecção pelo HIV é observada entre os mais jovens, no entanto entre 1998 e 2010 observou-se um aumento dos casos de AIDS na faixa etária de maiores que 60 anos, representando 4,2% dos casos novos em 2010.<sup>95</sup> No presente estudo, predominaram indivíduos com idade inferior a 60 anos, no entanto, os indivíduos acima desta faixa de idade corresponderam a 16,7%, percentual maior que o encontrado nas estatísticas nacionais. Predominaram brancos (47,4%), seguido dos pardos (38,6%), semelhantes aos dados do Ministério da Saúde, no ano de 2010, quando, 49,6% dos casos notificados eram brancos e 38,6% pardos.<sup>95</sup>

Vale destacar que a maioria dos pacientes incluídos neste estudo tinha histórico atual ou progresso de tabagismo e referiram uso de álcool e metade destes indivíduos apresentava pelo menos uma outra doença associada, destacando as doenças endócrino-metabólicas (26,4%) e cardiovasculares (26,4%), fatores associados com doenças crônicas degenerativas e ainda que indiretamente, às alterações neurocognitivas.<sup>96-97</sup>

O tempo médio de diagnóstico da infecção pelo HIV foi de 8,63 anos ( $\pm$  5,77), sugerindo que de fato a infecção pelo HIV passou a ser uma doença crônica e não mais rapidamente fatal como no início da epidemia.

No momento da realização do estudo, apenas 7,9%% dos pacientes tinham níveis de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 cel/mm<sup>3</sup>, enquanto 47,4% apresentavam CD4>500 cel/mm<sup>3</sup>, valores considerados adequados, certamente por estarem com a infecção pelo HIV controlada com a terapia antirretroviral, uma vez que a grande maioria (89,5%) estava em uso destes medicamentos e apresentava carga viral indetectável (66,6%). No entanto, 50,9% (58/114) já tinham apresentado previamente valores de linfócitos T CD4+ inferiores a 200 cel/mm<sup>3</sup>, dado que sugere que a maioria dos pacientes poderia ser considerada como tendo risco aumentado para alterações neurocognitivas conforme sugerido por estudos prévios, visto que baixo nível de linfócitos T CD4+ tem sido identificado como preditor destas alterações.<sup>43-44</sup>

As infecções oportunistas prévias mais frequentes foram toxoplasmose cerebral (13,2%) e pneumocistose (10,6%), semelhantes às descritas por Nobre et al.<sup>98</sup> em Belo Horizonte, MG, numa casuística de 342 pacientes.

À medida que a população estudada é semelhante àquelas descritas por outros estudos nacionais, acreditamos que os resultados aqui encontrados, possam ser aplicados a pacientes infectados pelo HIV no Brasil, particularmente aqueles atendidos em serviços semelhantes ao ambulatório de Infectologia da Faculdade de Medicina de Marília.



## 5.2 Alterações neurocognitivas

O presente estudo teve como objetivo determinar a prevalência de alterações neurocognitivas utilizando o IHDS em pacientes portadores de HIV atendidos no ambulatório de Infectologia da Faculdade de Medicina de Marília, e comparar os resultados obtidos com esta escala com os de outros testes também usados para detectar alterações neurocognitivas em portadores de HIV.

Como ainda não existe um único instrumento que se possa utilizar, em geral se recomenda uma bateria de testes neuropsicológicos que avaliem pelo menos cinco domínios cognitivos dentre os seguintes: fluência, funções executoras, velocidade de processamento, atenção/memória verbal, aprendizagem verbal/visual, percepção visual, memória verbal/visual e habilidade motora. Para cada domínio cognitivo Antinori et al.<sup>35</sup> sugerem testes específicos, podendo estes ser substituídos por outros com mesma finalidade se melhor adaptados ao contexto da população estudada.

O diagnóstico de HAND pressupõe ainda a exclusão de condições mórbidas que possam funcionar como variáveis de confusão, por serem possíveis causas das alterações neurocognitivas identificadas, sendo elas: depressão, traumatismo crânio-encefálico prévio, uso abusivo de álcool e outras substâncias, infecções do SNC, doença neurológica não associada ao HIV, doenças sistêmicas em atividade, hepatite C.<sup>35</sup>

Grande parte dos instrumentos de avaliação propostos necessita de expertise em sua aplicação e disponibilidade de dados de referência para a população estudada, condições frequentemente não disponíveis em cenários com limitação de recursos.<sup>35</sup>

Considerando estas recomendações optamos por utilizar os seguintes instrumentos, IHDS, Teste da Marcha Cronometrada e o Teste de Codificação Dígitos-Símbolos, desta forma contemplando a avaliação dos seguintes domínios: velocidade motora componente fino, velocidade psicomotora e memória/lembrança (avaliados pelos subtestes da IHDS), velocidade de processamento (Teste de Codificação Dígitos-Símbolos) e velocidade motora, componente grosseiro (Teste da marcha cronometrada).

A prevalência de alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND) tem sido relatada entre 22,7% e 69% segundo os diversos estudos publicados em vários

países. Uma das possíveis explicações para esta variabilidade é a diversidade de instrumentos utilizados para sua caracterização e diagnóstico em estudos publicados, além de variáveis relacionados a patogênese de subtipos virais, condições mórbidas associadas e fatores demográficos como escolaridade e acesso a HAART.<sup>8,54,70,99-100</sup>

Embora amplamente estudadas na literatura internacional, são poucos os estudos realizados no Brasil, sugerindo que as alterações neurocognitivas associadas ao HIV ainda não possuem sua real prevalência determinada em nosso país.<sup>99</sup>

Estudo realizado recentemente no Rio de Janeiro que teve como objetivo validar a IHDS encontrou uma prevalência de 52,4% de HAND (98 de 187 pacientes avaliados) baseado na utilização dos testes neuropsicológicos definidos como padrão-ouro daquele estudo. Pacientes com HIV em uso de TARV mostraram maior chance de ter HAND comparados com pacientes virgens de tratamento, o que segundo os autores poderia se dever a maior tempo de infecção e menores níveis progressos de linfócitos T CD4+.<sup>61</sup>

Em nosso estudo, dentre os 111 pacientes avaliados pela IHDS, 53,2% (59/111) apresentaram pontuação  $\leq 10$ , sendo considerados portadores de alterações neurocognitivas, provavelmente associadas ao HIV. Este valor é semelhante ao do estudo realizado no Rio de Janeiro que validou o uso da IHDS no Brasil,<sup>61</sup> porém menor que as prevalências mais elevadas descritas na literatura<sup>8,76,100</sup>. Simioni et al.<sup>100</sup>, em estudo realizado na Suíça, utilizando uma complexa bateria de testes neuropsicológicos, avaliaram 100 pacientes portadores de HIV em tratamento e com carga viral indetectável e encontraram uma prevalência de 69% de alterações neurocognitivas nestes pacientes. Prevalência semelhante (64,4%) também foi descrita por Nakku e et al.<sup>101</sup> que avaliaram a frequência de alterações neurocognitivas em 680 portadores de HIV em Uganda através da IHDS.

As diferenças de prevalência observadas em estudos prévios talvez possam ser explicadas pela diversidade de instrumentos utilizados na avaliação, por diferenças de padrão de desempenho neuropsicológico em populações distintas, ou pelo não controle de variáveis modificadoras do desempenho em testes neuropsicológicos, p.ex. escolaridade, desemprego, depressão e outros<sup>67</sup>. Fatores diretamente relacionados a infecção pelo HIV também podem justificar as diferentes prevalências descritas; fatores preditores de HAND como baixos níveis de linfócitos

T CD4+ e elevadas cargas virais tendem a ser mais frequentes em populações vulneráveis em que o diagnóstico da doença ocorre tardiamente, seja por falta de acesso aos serviços de saúde, seja por falta de informação sobre a infecção. Além disso, em países como o Brasil, o início da TARV em pacientes com níveis elevados de linfócitos T CD4+ só recentemente vem sendo amplamente recomendado.<sup>102</sup>

### **5.3 Comparação entre o desempenho na IHDS e outros instrumentos utilizados**

Todos os 114 pacientes incluídos no estudo foram avaliados pela Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens, sendo que 26,3% foram considerados portadores de transtorno depressivo por terem apresentado pontuação maior que 7 na escala. A frequência de indivíduos com transtorno depressivo foi maior entre aqueles com alterações neurocognitivas evidenciadas pela IHDS (69%) comparados com aqueles sem alterações neurocognitivas (31%), diferença esta que mostrou tendência a significância estatística ( $p=0,054$ ). Estudos prévios que sugerem que indivíduos deprimidos apresentam pior desempenho em avaliações neuropsicológicas.<sup>85,103</sup> Estudo realizado por Castellon et al.<sup>104</sup> sustenta a hipótese de que o significado dos componentes de depressão identificados pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI) utilizado naquele estudo seja uma expressão clínica comum das alterações fisiopatológicas do HIV no SNC. Avaliando 247 pacientes por meio do BDI e uma bateria de testes neuropsicológicos, os autores mostraram que os domínios cognitivos de memória verbal, função executora e desempenho motor estão associados com itens específicos do questionário que avaliam humor e motivação e argumentam que itens relacionados a estes aspectos de outras escalas utilizadas para classificação de depressão possam sofrer a mesma influência.

No entanto, no nosso estudo, ao incluirmos transtorno depressivo no modelo de regressão múltipla, tal condição não permaneceu associada a presença de alterações neurocognitivas, eventualmente pelo tamanho pequeno da amostra, ou mesmo pelo tipo de instrumento utilizado, o qual pode não ter sido capaz de incluir todos os casos, de fato, com este diagnóstico.

Foi aplicado o Teste da Marcha Cronometrada em 103 pacientes da amostra e o tempo médio obtido foi de  $12,9 \pm 2,7$  segundos. Ao compararmos o desempenho na IHDS com o do Teste da Marcha Cronometrada encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem alterações pela IHDS,

sendo que os indivíduos com alterações neurocognitivas tiveram tempo médio superior àqueles com desempenho normal na IHDS.

A disfunção no domínio motor grosseiro é característica do acometimento em SNC pelo HIV, e os resultados encontrados neste estudo são semelhantes aos dados descritos por outros autores. Estudo realizado por Kwasa et al.<sup>65</sup> no Kenia utilizando os instrumentos IHDS, Mini-Mental State Examination e testes neuropsicológicos para avaliação de diversos domínios e habilidade motora, relatou pior desempenho no Teste da Marcha Cronometrada em indivíduos com alterações neurocognitivas definidas pelos outros testes neuropsicológicos. O tempo médio obtido nos pacientes com Transtorno Neurocognitivo Assintomático Associado ao HIV e Transtorno Neurocognitivo Leve Associado ao HIV foi de 13,3 segundos, valor médio semelhante ao do presente estudo, no qual o tempo médio dos indivíduos com alterações neurocognitivas foi de 13,8 segundos ( $\pm 3,25$ ) versus 11,96 segundos ( $\pm 1,7$ ) no grupo sem alterações neurocognitivas pela IHDS ( $p=0,001$  diferença média  $-1,85$  IC95%  $-2,89$  a  $-0,80$ ).

O Teste de Codificação Dígitos-Símbolos tem como objetivo avaliar o domínio de velocidade de processamento. A média geral do desempenho entre os 94 pacientes avaliados foi de 32,5 pontos ( $\pm 14,0$ ). Comparando aqueles com e sem alterações neurocognitivas pela IHDS, no grupo sem estas alterações o desempenho foi superior ( $39,52 \pm 12,94$ ). Lawler et al.<sup>58</sup> no seu estudo encontrou resultados semelhantes, no qual indivíduos classificados com alterações neurocognitivas pela IHDS tiveram menor pontuação ( $30,4 \pm 11,98$ ). Os autores também demonstraram que o grau de escolaridade e disfunção neurocognitiva pela IHDS foram as variáveis associadas com o desempenho no teste de codificação dígitos-símbolos. Quando comparamos a escolaridade com o desempenho no teste de codificação dígitos-símbolos, também observamos correlação positiva significativa entre as variáveis, melhorando o desempenho com o aumento da escolaridade.

Considerando o acometimento dos gânglios basais cerebrais, substância branca periventricular e hipocampo, as HAND determinam lesões associadas a manifestações clínicas peculiares como bradicinesia (lentificação motora) e bradifrenia (lentificação no processamento de informação com conseqüente prejuízo no aprendizado e memória). A lentificação motora se caracteriza pela diminuição da velocidade da marcha e na movimentação de oposição dos dedos, por exemplo. O comprometimento de funções relacionadas ao aprendizado e

memória afetam mais claramente os componentes de reconhecimento, registro e lembrança.<sup>29-30</sup> O teste da marcha cronometrada e o teste de codificação dígitos-símbolos, que avaliam estas funções, respectivamente, mostraram associação estatisticamente significativa com o desempenho na IHDS. Estes dados reforçam a hipótese de que as alterações neurocognitivas identificadas neste estudo possam de fato ser devidas ao comprometimento pelo HIV.

#### **5.4 Desempenho neurocognitivo (IHDS) e outras variáveis**

Uma hipótese para elevada prevalência de alterações neurocognitivas encontrada no presente estudo é que pudessem estar associadas às características da população estudada como baixa escolaridade média (7,15 anos), elevada porcentagem de indivíduos idosos (16,7%), elevada prevalência de doenças oportunistas prévias (40,4%), e, em particular, baixos níveis prévios de linfócitos T CD4+, variáveis consideradas como preditoras de alterações neurocognitivas em portadores de HIV.<sup>43-44,105</sup>

Com objetivo de testar esta hipótese, os pacientes portadores de alterações neurocognitivas foram comparados com aqueles sem estas alterações, em relação a diversas variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais.

As variáveis que mostraram associação estatisticamente significativa na análise univariada com a presença de alterações neurocognitivas foram idade, gênero feminino, escolaridade, níveis progressos de linfócitos T CD4+ <200 cel/mm<sup>3</sup>, carga viral plasmática >100.000 cópias/ml. Estes resultados estão de acordo com aqueles previamente relatados na literatura.

Em nosso estudo encontramos diferença estatisticamente significativa como descritos por outros autores em relação à média da idade. Apesar da maior prevalência de alterações neurocognitivas em indivíduos com 60 anos ou mais de idade, a significância estatística da comparação com o grupo com menos de 60 anos foi marginal (p=0,07), provavelmente e pelo número pequeno de indivíduos nesta faixa etária.

Estudo que avaliou fatores preditores de alterações neurocognitivas em portadores de HIV encontrou média de tempo de infecção de 9,5 anos, e houve associação com o diagnóstico de HAND.<sup>43</sup> No estudo de Bhaskaran et al.<sup>106</sup>, que avaliou os dados de 15380 pacientes, o maior tempo de infecção se associou com

maior ocorrência de demência associada ao HIV (16% 5 anos após a soroconversão versus 48% após 10 anos). McCombe et al.<sup>43</sup>, em Alberta, Canadá, avaliando 1320 pacientes, mostrou que para cada ano a mais vivido com infecção pelo HIV havia um aumento de 6,7% no risco de desenvolver HAND e para cada ano a mais de idade a partir de 18 anos houve incremento de 3.2% no risco de desenvolver HAND.

No presente estudo não houve diferença de tempo desde o diagnóstico entre os grupos com e sem alterações neurocognitivas ( $p=0,91$ ), possivelmente pela menor amostra avaliada.

A prevalência de mulheres com alterações neurocognitivas neste estudo foi de 66,7% versus 42,9% de homens, diferença estatisticamente significativa ( $p=0,01$ ). Dados da literatura sugerem que mulheres soropositivas tem maior risco de declínio cognitivo quando comparadas com homens portadores de HIV.<sup>107</sup>

Faílde-Garrido et al.<sup>108</sup> avaliaram aspectos neuropsicológicos em portadores de HIV na Espanha utilizando os instrumentos que avaliaram memória visual, atenção/velocidade psicomotora, raciocínio abstrato/inteligência verbal, memória verbal para textos e memória verbal para dígitos e palavras e encontraram diferença no padrão de alteração neuropsicológica entre os sexos; homens tiveram predomínio de disfunção nos domínios de memória visual, atenção, velocidade psicomotora e raciocínio abstrato, enquanto que mulheres tiveram disfunção predominantemente em memória verbal para textos, no entanto, não houve diferença na prevalência de alterações neurocognitivas nos dois grupos.

Outro estudo, realizado na Zâmbia, Heasted et al.<sup>109</sup> avaliaram o desempenho de indivíduos soropositivos para o HIV com controles soronegativos utilizando instrumentos que avaliaram fluência verbal, abstração/funções executoras, atenção/memória, velocidade de processamento de informação, aprendizagem, memória tardia e função motora e observaram que indivíduos soropositivos apresentavam pior desempenho nos domínios de velocidade de processamento, fluência verbal e funções executoras, tendo a análise dos dados por tamanho de efeito mostrado que a diferença entre os grupos soropositivos e soronegativos se deu por diferença no desempenho no grupo de mulheres. Steinberg<sup>110</sup> defende a tese de que mulheres em geral têm menos anos de escolaridade, apresentam condições socioeconômicas menos favoráveis, estão mais frequentemente expostas a uso abusivo de álcool e substâncias e apresentam maior prevalência de

transtornos psiquiátricos, fatores determinantes de pior desempenho em testes neuropsicológicos.

Entre os pacientes avaliados 50,9% já haviam tido níveis de linfócitos T CD4+ inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup> e esta variável mostrou associação com a presença de alterações neurocognitivas, sendo menor o nadir de células T CD4+ em pacientes com IHDS  $\leq 10$ . Estes resultados confirmam os de estudos prévios que mostraram associação entre HAND e baixos níveis progressivos de linfócitos T CD4+ e possivelmente está relacionado com o caráter de doença avançada nos indivíduos com alterações neurocognitivas.<sup>43-44</sup>

Ellis et al.<sup>44</sup> estudaram 1525 pacientes nos Estados Unidos da América e encontraram 52% de indivíduos com alterações neurocognitivas. A média do nadir de linfócitos T CD4+ neste grupo foi significativamente inferior ao do grupo sem alterações neurocognitivas (155 versus 187,  $p=0,002$ ). McCombe et al.<sup>43</sup>, em estudo já citado, evidenciaram que baixos níveis de linfócitos T CD4+ e elevadas cargas virais foram preditores de HAND.

Nossos dados mostram associação entre níveis de CV  $>100.000$  cópias/ml e presença de alterações neurocognitivas. A média de carga viral do HIV também foi maior nos indivíduos com alterações neurocognitivas, sendo estes resultados concordantes com aqueles de estudos prévios<sup>43</sup>. Elevados níveis de carga viral plasmática do HIV estão associados com maiores níveis de cópias virais no SNC, o que poderia, em hipótese, determinar maior dano neurológico.<sup>52</sup> No entanto na análise de regressão múltipla, níveis elevados de carga viral progressiva não se associaram a presença de alterações neurocognitivas, provavelmente pelo tamanho reduzido da amostra.

Em relação às medicações antirretrovirais em uso, o presente estudo buscou estabelecer associação entre alterações neurocognitivas e o escore de penetração das drogas ARV no SNC (Central Nervous System Penetration-Effectiveness Ranking For Antirretroviral Drugs – CPE Ranking).<sup>42</sup> Não foi encontrada significância estatística para valores  $\geq 6$  do CPE Ranking dos esquemas de tratamento em uso no momento da avaliação. Poucos estudos procuraram avaliar a associação da penetração das drogas antirretrovirais no SNC e desempenho cognitivo, sobrevida ou doenças do SNC, com resultados divergentes. Garvey et al.<sup>111</sup> avaliaram 22356 pacientes na Inglaterra e não encontraram diferença na ocorrência de doenças oportunistas no SNC em grupos com diferentes escores de penetração. De forma

diferente, Smurzynski et al.<sup>49</sup> demonstraram que esquemas com melhor perfil de penetração em SNC se associam com melhor desempenho cognitivo, assim como Cysique et al.<sup>112</sup>, em estudo prospectivo com 37 portadores de HIV, demonstraram melhora neuropsicológica após início de TARV com maior penetração em SNC. Este é, portanto, um aspecto ao mesmo tempo ainda indefinido, mas potencialmente promissor, dado ser uma variável modificável na evolução e prognóstico dos pacientes com HAND.

No presente estudo a média em anos de escolaridade mostrou associação com o desempenho na IHDS, sendo menor em indivíduos considerados portadores de alterações neurocognitivas. Os dados da literatura mostram resultados distintos com relação a associação entre escolaridade e alterações neurocognitivas. Nakku et al,<sup>101</sup> avaliando a escolaridade como variável categórica, não encontraram associação com a presença de alterações neurocognitivas. McCombe et al<sup>43</sup>, avaliando escolaridade também como variável categórica em maior amostra de pacientes encontrou tendência a significância estatística. Outro estudo, realizado por Joska et al<sup>113</sup> e avaliando escolaridade como variável contínua, mostrou associação estatisticamente significativa e independente com a presença de alterações neurocognitivas, sendo menor a escolaridade nos indivíduos com tais alterações.

Em nosso estudo, na análise de regressão múltipla, permaneceram estatisticamente associados, gênero feminino, escolaridade e nível de CD4 prévio <200cel/mm<sup>3</sup>.

## **5.5 Prevalência de transtorno depressivo**

A prevalência de transtorno depressivo nos portadores de HIV avaliados foi de 26,3% (30/114) utilizando a Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens. Os indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos de idade também foram avaliados pela Escala de Depressão Geriátrica de 30 itens, sendo que a frequência de transtorno depressivo encontrada por meio deste instrumento foi de 21,1% nos indivíduos desta faixa etária. A população com 60 anos ou mais da amostra deste estudo é pequena e não permitiu comparações entre os instrumentos.

Estudo de Bragança e Palha<sup>85</sup> avaliou na cidade do Porto, Portugal, 130 pacientes com infecção pelo HIV. Utilizando a HAM-D 17 os autores encontraram uma prevalência de depressão de 34%, valores maiores que o de nossa casuística.



Fialho et al.<sup>114</sup> avaliaram mulheres soropositivas para o HIV utilizando o Inventário de Depressão de Beck, identificaram associação estatisticamente significativa entre sintomas depressivos e a declínio cognitivo nestas pacientes, acometendo particularmente os domínios de atenção, velocidade psicomotora e construção. No mesmo estudo, idade avançada e baixos níveis de escolaridade também se associaram com disfunção cognitiva. Em estudo realizado na cidade de São Paulo, Brasil, Mello et al.<sup>115</sup> avaliaram 120 mulheres portadoras de HIV e encontraram uma prevalência de 25,8% de depressão no momento da avaliação; evidenciou-se associação entre estar deprimida e possuir maiores níveis de carga viral do HIV, bem como de depressão e falta de suporte emocional. O diagnóstico de depressão baseou-se na utilização de questionário estruturado do DSM-IV aplicado por psiquiatras. O mesmo estudo evidenciou que 60% das pacientes avaliadas tiveram diagnóstico de depressão em algum momento da vida.

## **5.6 Desempenho em atividades da vida diária**

Foi realizada a avaliação de desempenho em atividades da vida diária, com o instrumento da Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária, versão brasileira<sup>73</sup>, pois a expectativa é de que indivíduos com alterações neurocognitivas apresentem limitações funcionais em atividades cotidianas, além do fato de que a classificação das HAND baseia sua gravidade também em limitações funcionais.<sup>20,35,116</sup>

Na amostra de 114 pacientes estudados, 68,4% dos indivíduos foram considerados totalmente independentes e 31,6% parcialmente dependentes. Portadores de alterações neurocognitivas tiveram 12,4 vezes mais chances de serem parcialmente dependentes quando comparados a pacientes sem alterações neurocognitivas (OR 12,4;  $p < 0,001$ ; IC95% 3,9 a 38,8). Embora não se possa afirmar a direcionalidade desta associação devido ao desenho do estudo, certamente estes dados evidenciam o impacto das alterações neurocognitivas no cotidiano dos indivíduos e suas famílias.

## 5.7 Discussão final

Os dados do estudo mostram prevalência elevada de alterações neurocognitivas em portadores de HIV semelhantes às descritas na literatura. Estas alterações neurocognitivas, identificadas por um instrumento de triagem como a IHDS, sugere que parcela significativa dos indivíduos estudados possam ser verdadeiramente portadores de HAND, entidade clínica cuja reversibilidade ainda carece de comprovação, mas de curso potencialmente modificável se adequadamente abordada.

A utilização da IHDS não permite estabelecer o diagnóstico de HAND de forma precisa e definitiva, como proposto por Antinori et al.<sup>35</sup>, no entanto estudos prévios mostraram que pode ser considerada ferramenta com acurácia satisfatória no diagnóstico provável de HAND.

A associação entre os resultados da IHDS com o Teste da Marcha Cronometrada e Teste de Codificação Dígitos-Símbolo sugere que as alterações encontradas possam ser verdadeiramente relacionadas ao HIV, uma vez que os domínios cognitivos avaliados por estes instrumentos são notoriamente afetados no curso da infecção pelo HIV.

Os resultados do presente estudo também identificaram que parcela significativa destes indivíduos, com provável diagnóstico de HAND, pode ser considerada parcialmente dependente para as atividades da vida diária.

Estes dados trazem implicações na abordagem futura dos pacientes, reforçando a necessidade de rastreamento e busca ativa de déficits neurocognitivos nos portadores de HIV, para orientação do paciente e de familiares em relação a abordagem comportamental e psicossocial.

A utilização do CPE ranking na escolha e individualização do esquema antirretroviral a ser proposto pode vir a ser útil na revisão da terapêutica medicamentosa, embora não haja recomendação definitiva neste sentido.

A elevada prevalência de transtorno depressivo também aponta para a necessidade de busca ativa de sintomas depressivos nos portadores de HIV, especialmente mulheres. A hipótese de que o tratamento da depressão seja uma intervenção potencialmente capaz de impactar de forma positiva a qualidade de vida destes indivíduos, melhorando, dentre diversos aspectos, a adesão ao tratamento, merece ser testada em novos estudos.

Embora estudos prévios tenham reportado a prevalência de alterações neurocognitivas e HAND em diversos países, no Brasil há poucas informações sobre tais alterações até o presente momento. Os nossos resultados devem contribuir para um melhor conhecimento sobre as alterações neurocognitivas em nosso meio.

## 6 CONCLUSÃO

Os dados do presente estudo mostram que os pacientes atendidos no ambulatório de Infectologia da Faculdade de Medicina de Marília apresentaram características demográficas epidemiológicas semelhantes aos da população brasileira acometida por este vírus, sendo composta na sua maioria por homens, heterossexuais, com elevada frequência de uso álcool e tabaco em algum momento da vida, e em menor proporção, indivíduos com história de uso de drogas ilícitas. Metade dos indivíduos possuía comorbidades, sendo frequentes doenças endócrino-metabólicas e cardiovasculares; presença de duas ou mais comorbidades foi verificada em diversos pacientes. Muitos destes fatores são sabidamente associados com o desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas como depressão e déficit cognitivo. Aproximadamente 40% dos casos já havia tido infecções oportunistas prévias e, 20% destas foram em SNC. A maioria encontrava-se em terapia antirretroviral, com doença controlada ( $CD4 > 200 \text{ cel/mm}^3$  e carga viral indetectável). A prevalência de transtorno depressivo foi elevada e semelhante a estudos prévios realizados.

A prevalência de alterações neurocognitivas foi elevada utilizando-se como critério valores  $\leq 10$  na IHDS e semelhante à descrita pelo estudo brasileiro que validou o instrumento<sup>61</sup>. Observou-se associação estatisticamente significativa entre as alterações neurocognitivas e a média da idade, média da escolaridade, gênero feminino, baixos níveis de linfócitos T CD4 + e níveis elevados de carga viral do HIV. Na análise de regressão múltipla, permaneceram estatisticamente associados, gênero feminino, escolaridade e nível de CD4 prévio  $< 200 \text{ cel/mm}^3$ .

Pacientes com IHDS  $\leq 10$  também tiveram menores valores médios no Teste de Codificação Dígitos-Símbolos e maior tempo médio no Teste da Marcha Cronometrada. Da mesma forma, proporção maior destes indivíduos foi classificada como parcialmente dependente utilizando-se da Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária Adaptada ao Contexto Brasileiro.

A IHDS é um instrumento validado em nosso meio e deveria ser incorporada a prática ambulatorial com o objetivo de identificar aqueles pacientes com provável alteração neurocognitiva associada ao HIV.

## REFERÊNCIAS

1. UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010 [Internet]. Geneva: WHO; 2010. [cited 2013 May 21]. Available from: [http://www.unaids.org/globalreport/global\\_report.htm](http://www.unaids.org/globalreport/global_report.htm)
2. Boletim Epidemiológico Aids/DST. Brasília (DF): Ministério da Saúde (BR). Vol. 7, No. 1, 2010.
3. Del Rio C, Curran JW. Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. In: Mandell GL, Bennette JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p.1635-61.
4. Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. Nat Med. 2003;9(7):839-43.
5. Sepkowitz KA. AIDS: the first 20 years. N Engl J Med. 2001;344(23):1764-72.
6. Seidl EMF, Melchíades A, Farias V, Brito A. Pessoas vivendo com HIV/AIDS: variáveis associadas à adesão ao tratamento anti-retroviral. Cad Saúde Pública. 2007;23(10):2305-16.
7. Peters BS, Conway K. Therapy for HIV: past, present, and future. Adv Dent Res. 2011;23(1):23-7.
8. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, Corkran SH, Duarte NA, Clifford DB, Woods SP, Collier AC, Marra CM, Morgello S, Mindt MR, Taylor MJ, Marcotte TD, Atkinson JH, Wolfson T, Gelman BB, McArthur JC, Simpson DM, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. J Neurovirol. 2011; 17(1):3-16.
9. UNAIDS. Diretrizes de terminologia do UNAIDS/ONUSIDA (Janeiro de 2011) [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): UNAIDS; [2011]. [cited 2013 Nov 13]. Available from: <http://www.unaids.org.br/biblioteca/Terminologia%20AIDS%20Portugu%EAs%20Ago%202011.pdf>
10. Bhatia R, Ryscavage P, Taiwo B. Accelerated aging and human immunodeficiency virus infection: emerging challenges of growing older in the era of successful antiretroviral therapy. J Neurovirol. 2012;18(4):247-55.
11. Project WGfHaAC. Summary report from the Human Immunodeficiency Virus and Aging Consensus Project: treatment strategies for clinicians managing older individuals with the human immunodeficiency virus. J Am Geriatr Soc. 2012;60(5):974-9.
12. Pottes FA, Brito AM, Gouveia GC, Araujo EC, Carneiro RM. Aids e envelhecimento: características dos casos com idade igual ou maior que 50 anos em Pernambuco, de 1990 a 2000. Rev Bras Epidemiol. 2007;10(3):338-51.

13. Manfredi R. HIV disease and advanced age: an increasing therapeutic challenge. *Drugs Aging*. 2002;19(9):647-69.
14. Le Saux S, Weyand CM, Goronzy JJ. Mechanisms of immunosenescence: lessons from models of accelerated immune aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1247:69-82.
15. Malaspina L, Woods SP, Moore DJ, Depp C, Letendre SL, Jeste D, Grant I. Successful cognitive aging in persons living with HIV infection. *J Neurovirol*. 2011; 17(1):110-9.
16. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, Berti A, Rossi E, Roverato A, Palella F. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1120-6.
17. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, Bertisch B, Bernasconi E, Weber R; Swiss HIV Cohort Study. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1130-9.
18. Mind Exchange Working Group. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis*. 2013;56(7):1004-17.
19. Mateen FJ, Mills EJ. Aging and HIV-related cognitive loss. *JAMA*. 2012;308(4):349-50.
20. Gorman AA, Foley JM, Ettenhofer ML, Hinkin CH, van Gorp WG. Functional consequences of HIV-associated neuropsychological impairment. *Neuropsychol Rev*. 2009;19(2):186-203.
21. Christo PP. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e Aids. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(2):242-7.
22. Lindl KA, Marks DR, Kolson DL, Jordan-Sciutto KL. HIV-associated neurocognitive disorder: pathogenesis and therapeutic opportunities. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010;5(3):294-309.
23. Kaul, M. HIV-1 associated dementia: update on pathological mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(3):315-20.
24. Valcour V, Sithinamsuwan P, Letendre S, Ances B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011;8(1):54-61.
25. Du Pasquier R, Cavassini M, Simioni S, Annoni JM, Giacobini E, Hirschel B. Nouveau spectre de troubles cognitifs liés à l'infection par le VIH à l'ère des trithérapies. *Rev Med Suisse*. 2009;5(201):955-6, 958-61.
26. Cysique LA, Maruff P, Bain MP, Wright E, Brew BJ. HIV and age do not substantially interact in HIV-associated neurocognitive impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(1):83-9.

27. Kim DH, Jewison DL, Milner GR, Rourke SB, Gill MJ, Power C. Neurocognitive symptoms and impairment in an HIV community clinic. *Can J Neurol Sci.* 2001;28(3):228-31.
28. Gandhi NS, Moxley RT, Creighton J, Roosa HV, Skolasky RL, Selnes OA, McArthur J, Sacktor N. Comparison of Scales to evaluate the progression of HIV-associated neurocognitive disorder. *HIV Ther.* 2010;4(3):371-9.
29. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev.* 2009;19(2):152-68.
30. Dickson DW. Neuropathology of non-Alzheimer degenerative disorders. *Int J Clin Exp Pathol.* 2009;3(1):1-23.
31. Valcour VG. Evaluating cognitive impairment in the clinical setting: practical screening and assessment tools. *Top Antivir Med.* 2011;19(5):175-80.
32. Houaiss A, Villar MS, Franco FMM. Grande dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2008. Cognição; p. 754.
33. Scott KR, Barrett AM. Dementia syndromes: evaluation and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2007;7(4):407-22.
34. Jeste D, Blacker D, Blazer D, Ganguli M, Grant I, Paulsen J, et al. Neurocognitive disorders: a proposal from the DSM-5 Neurocognitive Disorders Work Group. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2010. p. 1-17.
35. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, Gisslen M, Grant I, Heaton RK, Joseph J, Marder K, Marra CM, McArthur JC, Nunn M, Price RW, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology.* 2007;69(18):1789-99.
36. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol.* 1986;19(6):517-24.
37. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection: report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology.* 1991;41(6):778-85.
38. Robinson-Papp J, Byrd D, Mindt MR, Oden NL, Simpson DM, Morgello S. Motor function and human immunodeficiency virus-associated cognitive impairment in a highly active antiretroviral therapy-era cohort. *Arch Neurol.* 2008;65(8):1096-101.
39. Robertson K, Liner J, Heaton R. Neuropsychological assessment of HIV-infected populations in international settings. *Neuropsychol Rev.* 2009;19(2):232-49.

40. Valcour V, Paul R, Chiao S, Wendelken LA, Miller B. Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2011;53(8):836-42.
41. Goodkin K, Fernandez F, Forstein M, Miller EN, Becker JT, Douaihy A, Cubano L, Santos FH, Filho NS, Zirulnik J, Singh D. A perspective on the proposal for neurocognitive disorder criteria in DSM-5 as applied to HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychiatry (London)*. 2011;1(5):431-40.
42. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med*. 2011;19(4):137-42.
43. McCombe JA, Vivithanaporn P, Gill MJ, Power C. Predictors of symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders in universal health care. *HIV Med*. 2012;14(2):99-107.
44. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, Collier AC, Gelman B, McArthur J, Morgello S, McCutchan JA, Grant I; CHARTER Group. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25(14):1747-51.
45. Joska JA, Gouse H, Paul RH, Stein DJ, Flisher AJ. Does highly active antiretroviral therapy improve neurocognitive function?: a systematic review. *J Neurovirol*. 2010;16(2):101-14.
46. Joska JA, Westgarth-Taylor J, Hoare J, Thomas KG, Paul R, Myer L, Stein DJ. Neuropsychological outcomes in adults commencing highly active antiretroviral treatment in South Africa: a prospective study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012 Feb [cited 2013 May 20];12:39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356227/pdf/1471-2334-12-39.pdf>
47. Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorder. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):976-86.
48. McManus H, Li PC, Nolan D, Bloch M, Kiertiburanakul S, Choi JY, Mulhall B, Petoumenos K, Zhou J, Law M, Brew BJ, Wright E. Does use of antiretroviral therapy regimens with high central nervous system penetration improve survival in HIV-infected adults? *HIV Med*. 2011;12(10):610-9.
49. Smurzynski M, Wu K, Letendre S, Robertson K, Bosch RJ, Clifford DB, Evans S, Collier AC, Taylor M, Ellis R. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. *AIDS*. 2011;25(3):357-65.
50. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, Letendre S, Evans S, Henry K, Ellis RJ, Rodriguez B, Coombs RW, Schifitto G, McArthur JC, Robertson K; AIDS Clinical Trials Group 736 Study Team. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS*. 2009;23(11):1359-66.
51. Antinori A, Lorenzini P, Giancola ML, Picchi G, Baldini F, Monno L, Ammassari A, Monteforte ADA, Cinque P, Tozzi V. Antiretroviral CNS penetration-effectiveness



(CPE) 2010 ranking predicts CSF viral suppression only in patients with undetectable HIV-1 RNA in plasma [internet]. In: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2011 Feb 27 - Mar 2; Boston, MA. [cited 2013 Nov 13]. Available from: [http://www.natap.org/2011/CROI/croi\\_139.htm](http://www.natap.org/2011/CROI/croi_139.htm)

52. Ciccarelli N, Fabbiani M, Colafigli M, Trecrichi EM, Silveri MC, Cauda R, Murri R, De Luca A, Di Giambenedetto S. Revised central nervous system neuropenetration-effectiveness score is associated with cognitive disorders in HIV-infected patients with controlled plasma viraemia. *Antivir Ther*. 2013;18(2):153-60.

53. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, Robertson K, McArthur JC, Ronald A, Katabira E. The international HIV dementia scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*. 2005;19(13):1367-74.

54. Chan LG, Kandiah N, Chua A. HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in a South Asian population: contextual application of the 2007 criteria. *BMJ Open* [Internet]. 2012 Feb [cited 2013 May 20];2(1):e000662. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/2/1/e000662.full.pdf+html>

55. Robbins RN, Remien RH, Mellins CA, Joska JA, Stein DJ. Screening for HIV-associated dementia in South Africa: potentials and pitfalls of task-shifting. *AIDS Patient Care STDS*. 2011;25(10):587-93.

56. Fernandes Filho SM, Melo HR. Frequency and risk factors for HIV-associated neurocognitive disorder and depression in older individuals with HIV in northeastern Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2012;24(10):1648-55.

57. Kanmogne GD, Kuate CT, Cysique LA, Fonsah JY, Eta S, Doh R, Njamnshi DM, Nchindap E, Franklin DR Jr, Ellis RJ, McCutchan JA, Binam F, Mbanya D, Heaton RK, Njamnshi AK. HIV-associated neurocognitive disorders in sub-Saharan Africa: a pilot study in Cameroon. *BMC Neurol* [Internet]. July 2010 [cited 2013 May 20];10:60. Available from: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2377-10-60.pdf>

58. Lawler K, Mosepele M, Ratcliffe S, Seloilwe E, Steele K, Nthobatsang R, Steenhoff A. Neurocognitive impairment among HIV-positive individuals in Botswana: a pilot study. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2010 Apr [cited 2013 May 30];13:15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2876070/pdf/1758-2652-13-15.pdf>

59. Haddow LJ, Floyd S, Copas A, Gilson RJ. A systematic review of the screening accuracy of the HIV dementia scale and international HIV dementia scale. *PLoS One* [Internet]. 2013 Apr [cited 2013 Aug 22];8(4):e61826. Available from: <http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0061826&representation=PDF>

60. Hu X, Zhou Y, Long J, Feng Q, Wang R, Su L, Zhao T, Wei B. Diagnostic accuracy of the international HIV dementia scale and HIV dementia scale: a meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2012;4(4):665-8.

61. Rodrigues RA, Oliveira RL, Grinsztejn B, Silva MT. Validity of the international HIV dementia scale in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(6):376-9.
62. Kreiner DS, Ryan JJ. Memory and motor skill components of the WAIS-III Digit Symbol-Coding subtest. *Clin Neuropsychol*. 2001;15(1):109-13.
63. Robertson KR, Parsons TD, Sittis JJ, Hanlon Inman T, Robertson WT, Hall CD, Price RW. Timed Gait Test: normative data for the assessment of the AIDS dementia complex. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28(7):1053-64.
64. Holguin A, Banda M, Willen EJ, Malama C, Chiyenu KO, Mudenda VC, Wood C. HIV-1 effects on neuropsychological performance in a resource-limited country, Zambia. *AIDS Behav [Internet]*. 2011 Nov [cited 2013 May 20];15(8):1895-901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3314062/pdf/nihms-364389.pdf>
65. Kwasa J, Cettomai D, Lwanya E, Osiemo D, Oyaro P, Birbeck GL, Price RW, Bukusi EA, Cohen CR, Meyer AC. Lessons learned developing a diagnostic tool for HIV-associated dementia feasible to implement in resource-limited settings: pilot testin in Kenya. *PLoS One*. 2012;7(3): e32898
66. Robertson K, Liner J, Hakim J, Sankalé JL, Grant I, Letendre S, Clifford D, Diop AG, Jaye A, Kanmogne G, Njamnshi A, Langford TD, Weyessa TG, Wood C, Banda M, Hosseinipour M, Sacktor N, Nakasuja N, Bangirana P, Paul R, Joska J, Wong J, Boivin M, Holding P, Kammerer B, Van Rie A, Ive P, Nath A, Lawler K, Adebamowo C, Royal W 3rd, Joseph J, NeuroAIDS in Africa Conference Participants. *J Neurovirol [Internet]*. 2010 May [cited 2013 May 20];16(3):189-202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3549534/pdf/nihms432673.pdf>
67. Gisslén M, Price RW, Nilsson S. The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence? *BMC Infect Dis [Internet]*. 2011 Dec [cited 2013 May 20]; 11:356. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260107/pdf/1471-2334-11-356.pdf>
68. Joseph J, Achim CL, Boivin MJ, Brew BJ, Clifford DB, Colosi DA, Ellis RJ, Heaton RK, Gallo-Diop A, Grant I, Kanmogne GD, Kumar M, Letendre S, Marcotte TD, Nath A, Pardo CA, Paul RH, Pulliam L, Robertson K, Royal W 3rd, Sacktor N, Sithinamsuwan P, Smith DM, Valcour V, Wigdahl B, Wood C. Global NeuroAIDS roundtable. *J Neurovirol [Internet]*. 2013 Feb [cited 2013 Aug 22];19(1):1-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3713197/pdf/nihms-492130.pdf>
69. Meyer AC, Boscardin WJ, Kwasa JK, Price RW. Is it time to rethink how neuropsychological tests are used to diagnose mild forms of HIV-associated neurocognitive disorders?: impact of false-positive rates on prevalence and power. *Neuroepidemiology*. 2013;41(3-4):208-16.
70. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, McArthur JC, Collier AC, Evans SR, Ellis RJ. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS*. 2007;21(14):1915-21.

71. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-86.
72. Duarte YAO, Andrade CL, Lebrão ML. O index de Katz na avaliação da funcionalidade dos idosos. *Rev Esc Enferm USP*. 2007;41(2):317-25.
73. Santos RL, Virtuoso Júnior JS. Confiabilidade da versão brasileira da escala de atividades instrumentais da vida diária *Rev Bras Promoç Saúde*. 2008;21(4):290-6.
74. Zimpel RR, Fleck MP. Depression as a major impact on the quality of life of HIV-positive Brazilians. *Psychol Health Med*. 2013.
75. Hinkin CH, Castellon SA, Atkinson JH, Goodkin K. Neuropsychiatric aspects of HIV infection among older adults. *J Clin Epidemiol*. 2001;54 Suppl 1:S44-52.
76. Silveira MPT, Guttier MC, Pinheiro CA, Pereira TV, Cruzeiro AL, Moreira LB. Depressive symptoms in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012;34(2):162-7.
77. Hamilton, M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
78. Gallucci Neto J, Campos Júnior MS, Hübner CVK. Escala de depressão de Hamilton (HAM-D): revisão dos 40 anos de sua utilização. *Rev Fac Cienc Med Sorocaba*. 2011;3(1):10-4.
79. Oliveira GNM, Araujo Filho GM, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, Teixeira AL. Inventário de depressão de Beck (BDI) e escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAM-D) em pacientes com epilepsia. *J Bras Psiquiatr*. 2011;60(2):131-4.
80. Kertzman SG, Treves IA, Treves TA, Vainder M, Korczyn AD. Hamilton depression scale in dementia. *Int J Psychiatr Clin Pract*. 2002;6(2):91-4.
81. Kim SW, Kim SJ, Yoon BH, Kim JM, Shin IS, Hwang MY, Yoon JS. Diagnostic validity of assessment scales for depression in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2006;144(1):57-63.
82. Todorova KS, Velikova VS. The validity of the Hamilton depression rating scale as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with epilepsy. *J IMAB [Internet]*. 2012 [cited 2013 May 20];18(3):305-7. Available from: <http://www.journal-imab-bg.org/issue-2012/book3/JofIMAB2012vol18b3p305-307.pdf>
83. Cohen SD, Norris L, Acquaviva K, Peterson RA, Kimmel PL. Screening, diagnosis, and treatment of depression in patients with end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(6):1332-42.
84. New York State Department of Health AIDS Institute. Depression and mania in patients with HIV/AIDS [Internet]. New York (NY): New York State Department of Health AIDS Institute; 2010 [cited 2013 Mar 15]. Available from:

<http://cdn.hivguidelines.org/wp-content/uploads/depression-and-mania-posted-10-19-2010.pdf>

85. Bragança M, Palha A. Depression and neurocognitive performance in Portuguese patients infected with HIV. *AIDS Behav.* 2011;15(8):1879-87.
86. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton depression rating scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(8):742-7.
87. Moreno RA, Moreno DH. Escalas de depressão de Montgomery & Åsberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Rev Psiquiatr Clin].* 1998;25(5):262-72.
88. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982-1983;17(1):37-49.
89. Castelo MS. Validade da “escala de depressão geriátrica” em Unidades Primárias de Saúde na cidade de Fortaleza, Ceará [dissertação]. Fortaleza (CE): Universidade Federal do Ceará; 2004. 113 p.
90. Paradela EMP, Lourenço RA, Veras RP. Validação da escala de depressão geriátrica em um ambulatório geral. *Rev Saúde Pública.* 2005;39(6):918-23.
91. Ferrari JF, Dalacorte RR. Uso da escala de depressão geriátrica de Yesavage para avaliar a prevalência de depressão em idosos hospitalizados. *Sci Med.* 2007;17(1):3-8.
92. Almeida OP, Almeida SA. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão Geriátrica (GDS) versão reduzida. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57(2B):421-6.
93. Pinho MX, Custódio O, Makdisse M, Carvalho ACC. Confiabilidade e validade da escala de depressão geriátrica em idosos com doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(5):570-9.
94. Brasil. Ministério da Saúde. Estatuto do idoso. 2ª ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2009.
95. Boletim Epidemiológico Aids/DST. Brasília (DF): Ministério da Saúde (BR). Vol. 8, No. 1, 2011.
96. Wojna V, Robles L, Skolasky RL, Mayo R, Selnes O, De La Torre T, Maldonado E, Nath A, Meléndez LM, Lasalde-Dominicci J. Associations of cigarette smoking with viral immune and cognitive function in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Neurovirol.* 2007;13(6):561-8.
97. Fabbiani M, Ciccarelli N, Tana M, Farina S, Baldonero E, Di Cristo V, Colafigli M, Tamburrini E, Cauda R, Silveri MC, Grima P, Di Giambenedetto S. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness are associated with lower cognitive performance in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2013;14(3):136-44.

98. Nobre V, Braga E, Rayes A, Serufo JC, Godoy P, Nunes N, Antunes CM, Lambertucci JR. Opportunistic infections in patients with AIDS admitted to an university hospital of the Southeast of Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2003;45(2):69-74.
99. Silva MM. Neurologic complications of HIV in the HAART era: where are we? *Braz J Infect Dis*. 2012;16(4):373-8.
100. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, Calmy A, Chave JP, Giacobini E, Hirschel B, Du Pasquier RA. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010;24(9):1243-50.
101. Nakku J, Kinyanda E, Hoskins S. Prevalence and factors associated with probable HIV dementia in an African population: a cross-sectional study of an HIV/AIDS clinic population. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2013 May [cited 2013 Aug 22];13(1):126. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3653745/pdf/1471-244X-13-126.pdf>
102. Brasil. Ministerio da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para adultos vivendo com HIV/Aids. Versão Preliminar. Brasília; 2013. [cited 2013 november 16]. Available from: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/\\_p\\_pcdt\\_adulto\\_versao\\_preliminar\\_site\\_pdf\\_p\\_\\_41365.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/_p_pcdt_adulto_versao_preliminar_site_pdf_p__41365.pdf)
103. Nakasujja N, Skolasky RL, Musisi S, Allebeck P, Robertson K, Ronald A, Katabira E, Clifford DB, Sacktor N. Depression symptoms and cognitive function among individuals with advanced HIV infection initiating HAART in Uganda. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2010 Jun [cited 2013 May 20];10:44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901316/pdf/1471-244X-10-44.pdf>
104. Castellon SA, Hardy DJ, Hinkin CH, Satz P, Stenquist PK, van Gorp WG, Myers HF, Moore L. Components of depression in HIV-1 infection: their differential relationship to neurocognitive performance. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28(3):420-37.
105. Morgan EE, Woods SP, Smith C, Weber E, Scott JC, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Behav* [Internet]. 2012 Nov [cited 2013 May 20];16(8):2279-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3443502/pdf/nihms-369953.pdf>
106. Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, Walker AS, Dorrucchi M, Sabin C, Phillips A, Porter K, CASCADE Collaboration. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the Era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol*. 2008;63(2):213-21.

107. Faílde Garrido JM, Lameiras Fernández M, Foltz M, Rodríguez Castro Y, Carrera Fernández MV. Cognitive performance in men and women infected with HIV-1. *Psychiatry J*. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/382126>.
108. Faílde-Garrido JM, Alvarez MR, Simón-López MA. Neuropsychological impairment and gender differences in HIV-1 infection. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;62(5):494-502.
109. Hested KA, Menon JÁ, Silalukey-Ngoma M, Franklin DR Jr, Imasiku ML, Kalima K, Heaton RK. Sex differences in neuropsychological performance as an effect of human immunodeficiency virus infection: a pilot study in Zambia, Africa. *J Nerv Ment Dis*. 2012;200(4):336-42.
110. Steinberg TC. Predictors of HIV-related neurocognitive impairment in an HIV/Aids population [dissertation]. Dallas: University of North Texas; 2012. 119 p.
111. Garvey L, Winston A, Walsh J, Post F, Porter K, Gazzard B, Fisher M, Leen C, Pillay D, Hill T, Johnson M, Gilson R, Anderson J, Easterbrook P, Bansi L, Orkin C, Ainsworth J, Palfreeman A, Gompels M, Phillips AN, Sabin CA; UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study. UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) study. Antiretroviral therapy CNS penetration and HIV-1-associated CNS disease. *Neurology*. 2011;76(8):693-700.
112. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, Gibson S, Cherner M, Woods SP, McCutchan JA, Heaton RK, Ellis RJ. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*. 2009;73(5):342-8.
113. Joska JA, Westgarth-Taylor J, Myer L, Hoare J, Thomas KG, Combrinck M, Paul RH, Stein DJ, Flisher AJ. Characterization of HIV-Associated Neurocognitive Disorders among individuals starting antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS Behav*. 2011;15(6):1197-203.
114. Fialho RM, Pereira M, Mendonça N, Ouakinin S. Depressive symptoms and neurocognitive performance among HIV-infected women. *Women Health*. 2013;53(2):117-34.
115. Mello VA, Segurado AA, Malbergier A. Depression in women living with HIV: clinical and psychosocial correlates. *Arch Womens Ment Health*. 2010;13(3):193-9.
116. Vance DE, Wadley VG, Crowe MG, Raper JL, Ball KK. Cognitive and everyday functioning in older and younger adults with and without HIV. *Clin Gerontol*. 2011;34(5):413-26.

## ANEXO A – Protocolo de aprovação pelo CEP - Famema



SECRETARIA DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO,  
CIÊNCIA E TECNOLOGIA

FACULDADE DE MEDICINA DE MARÍLIA  
Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos

Marília, 29 de Maio de 2012

Ilmo(ª) Sr.(ª)  
Profª Drª Lucieni De Oliveira Conterno  
Marília/SP

O Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Marília, recebeu o protocolo de estudo nº 670/12, intitulado: "Estudo da Prevalência de Alterações Neurocognitivas em População Soropositiva para HIV em Marília", foi considerado **APROVADO** em Reunião Ordinária – 28/05/2012, de acordo com a Resolução 196/96 e suas Complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Sendo só para o momento, reiteramos protestos de consideração e apreço.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. Valdeir Fagundes de Queiroz**  
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa  
Envolvendo Seres Humanos

## ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

**Título da Pesquisa:** Estudo da prevalência de alterações neurocognitivas em população soropositiva para HIV em Marília

**Pesquisador Responsável:** Prof. Dra. Lucieni de Oliveira Conterno

**Investigador/Coleta:** Flávio Trentin Troncoso

**Nome do voluntário:** \_\_\_\_\_

**Idade:** \_\_\_\_\_ anos      **R.G.** \_\_\_\_\_

**Responsável legal (quando for o caso):** \_\_\_\_\_

**R.G. Responsável legal:** \_\_\_\_\_

O Sr. (ª) está sendo convidado(a) a participar como voluntário do projeto de pesquisa intitulado "Estudo da prevalência de alterações neurocognitivas em população soropositiva para HIV em Marília", de responsabilidade do pesquisador Lucieni de Oliveira Conterno. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Desde logo fica garantido o sigilo das informações. Ressaltamos que a participação no estudo é voluntária e em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma.

O objetivo deste estudo é avaliar a presença de alterações neurocognitivas, isto é, alterações na movimentação do corpo e alterações mentais em pessoas que são portadoras do HIV. A finalidade disto é saber quantas pessoas estão sofrendo este tipo de alteração para tentar encontrar formas de melhorar essas alterações. Para que possamos fazer isto, você vai precisar fazer alguns testes simples, todos eles realizados neste momento, que gastarão aproximadamente 30 minutos do seu tempo. Os testes consistem em uma pequena caminhada pelo corredor, um teste de marcar números em figuras, um teste de memória em que você terá que guardar algumas palavras e lembrar delas depois, um teste de movimentos das mãos e dois questionários em que você deverá responder algumas perguntas rápidas. A realização destes testes não precisa de esforço e não há risco de sofrer desconforto.

Você poderá pedir qualquer informação ou esclarecimento sobre a pesquisa sempre que achar necessário, seja antes, durante ou depois da realização dos testes.

Esclarecemos mais uma vez que sua participação é voluntária, e que você não será prejudicado de forma alguma caso não queira participar desta pesquisa.

Garantimos que todas as informações levantadas permanecerão sob sigilo profissional.

Garantimos que você pode pedir para ser retirado do estudo em qualquer momento e que seu acompanhamento e tratamento não serão influenciados ou prejudicados de nenhuma maneira.

Como a participação no estudo é voluntária, não haverá nenhuma forma de recompensa se você escolher participar do estudo.

Marília, ..... de ..... de 20\_\_\_\_

Assinatura do Participante ou  
Responsável legal

Flávio Trentin Troncoso  
Investigador  
RG 24266981-5 SSP-SP CRM-SP 112908  
Tel 14 3402-1744 R.1750  
troncoso@famema.br

Lucieni de Oliveira Conterno  
Pesquisador Principal  
RG 7705613 SSP-SP CRM-SP 46393  
Tel 14 3402-1744 R.1831  
lucieni@famema.br

Prof. Dr. Valdeir Fagundes de Queiroz  
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa  
Envolvendo Seres Humanos  
Faculdade de Medicina de Marília / FAMEMA



### ANEXO C – Escore de penetração-efetividade dos antirretrovirais no SNC

Ranking de penetração-efetividade dos antirretrovirais no SNC (CPE Ranking)				
Classes de Antirretrovirais	Escore de drogas			
	4	3	2	1
<b>ITRN</b>	Zidovudina	Abacavir	Didanosina	Tenofovir
		Emtricitabina	Lamivudina	Zalcitabina
			Estavudina	
<b>ITRNN</b>	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina	
		Delavirdina		
<b>IP</b>	Indinavir/r	Darunavir/r	Atazanavir	Nelfinavir
		Fosamprenavir/r	Atazanavir/r	Ritonavir
		Indinavir	Fosamprenavir	Saquinavir
		Lopinavir/r		Saquinavir/r
				Tipranavir/r
<b>Inibidores fusão/entrada</b>		Maraviroc		Enfuvirtida
<b>Inibidores Integrase</b>		Raltegravir		

## **ANEXO D – Escala internacional de demência pelo HIV (IHDS)**

Memória - registro: Dê quatro palavras para serem memorizadas (ex. cachorro, chapéu, feijão, vermelho) sendo um segundo para cada palavra. Peça ao paciente para dizer as quatro palavras. Repita as palavras se o paciente não se lembrar. Diga ao paciente que você perguntará posteriormente quais são as palavras.

1-velocidade motora: peça ao paciente para bater alternadamente os dois primeiros dedos da mão não dominante o mais rapidamente possível. Pontuação: 4pontos=15 em 5 segundos; 3pts=11 a 14 em 5s; 2pts=7 a 10 em 5seg; 1pto=3 a 6 em 5 seg; 0= até 2 em 5seg.

2-Velocidade Psicomotora: Peça ao paciente para fazer a seguinte sequência de movimentos: colocar a mão cerrada em punho sobre a mesa; colocar a mão aberta com a palma para baixo sobre a mesa; colocar a mão aberta perpendicularmente a mesa com o quinto dedo para baixo. Pontuação: 4pontos=4 sequências em 10s; 3 pontos=3 sequências em 10 segundos; 2pts=2 sequencias em 10 segundos; 1pto= 1 sequência em 10 segundos; 0=incapaz de realizar tarefa

3-Memória – Lembrança: pergunte ao paciente as quatro palavras. Atribua 1 ponto para cada palavra lembrada espontaneamente. Atribua 0,5pts para cada palavra lembrada após insinuação. Máximo de 4 pontos.

Total de Pontos da Escala: 12. Pacientes com pontuação  $\leq 10$  deveriam ser avaliados por possível demência.



## **ANEXO F - Escala de Hamilton para triagem de Depressão**

**Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número apropriado.**

### **1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)**

0. Ausente.

1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.

2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.

3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.

4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

### **2. SENTIMENTOS DE CULPA**

0. Ausente

1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.

2. Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más ações.

3. A doença atual é um castigo.

4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

### **3. SUICÍDIO**

0. Ausente.

1. Sente que a vida não vale a pena.

2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.

3. Idéias ou gestos suicidas.

4. Tentativa de suicídio ( qualquer tentativa séria, marcar 4).

### **4. INSÔNIA INICIAL**

0. Sem dificuldades para conciliar o sono.

1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.

2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

### **5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA**

0. Sem dificuldades.

1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.

2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2( exceto p/ urinar).

### **6. INSÔNIA TARDIA**

0. Sem dificuldades.

1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir

2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

## **ANEXO F – Continuação**

### **7. TRABALHO E ATIVIDADES**

0. Sem dificuldades.

1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.
2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).
4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

### **8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)**

0. Pensamento e fala normais.

1. Leve retardo à entrevista.
2. Retardo óbvio à entrevista.
3. Entrevista difícil.
4. Estupor completo.

### **9. AGITAÇÃO**

0. Nenhuma.

1. Inquietude.
2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
3. Mexe-se, não consegue sentar quieto.
4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

### **10. ANSIEDADE PSÍQUICA**

0. Sem dificuldade.

1. Tensão e irritabilidade subjetivas.
2. Preocupação com trivialidades.
3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
4. Medos expressos sem serem inquiridos.

### **11. ANSIEDADE SOMÁTICA**

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;

Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;

Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Freqüência urinária; Sudorese

0. Ausente :

1. Leve
2. Moderada
3. Grave
4. Incapacitante

## **ANEXO F – Continuação**

### **12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS**

0. Nenhum

1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen
2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

### **13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL**

0. Nenhum

1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias.  
Perda de energia e cansaço.
2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

### **14. SINTOMAS GENITAIS**

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

0. Ausentes

1. Leves
2. Intensos

### **15. HIPOCONDRIA**

0. Ausente

1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
2. Preocupação com a saúde
3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.
4. Idéias delirantes hipocondríacas.

### **16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)**

A - Quando avaliada pela história clínica

0. Sem perda de peso.

1. Provável perda de peso associada à moléstia atual.
2. Perda de peso definida ( de acordo com o paciente)
3. Não avaliada.

B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana.

1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana.
2. Mais de 1 Kg de perda por semana.
3. Não avaliada.

### **17. CONSCIÊNCIA**

0. Reconhece que está deprimido e doente.

1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.
2. Nega estar doente.

### **SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ITENS**

**CONTAGEM TOTAL:** \_\_\_\_\_

**ANEXO G – Escala de depressão geriátrica – 30 itens**

**ESCALA GERIÁTRICA DE DEPRESSÃO\***

(Yesavage, 1983)

PACIENTE: \_\_\_\_\_

DATA DA AVALIAÇÃO: \_\_\_\_\_ AVALIADOR: \_\_\_\_\_

- |   |                |                |
|---|----------------|----------------|
| 1. Você está satisfeito com sua vida?                   | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 2. Abandonou muitos de seus interesses e atividades?    | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 3. Sente que sua vida está vazia?                       | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 4. Sente-se freqüentemente aborrecido?                  | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 5. Você tem muita fé no futuro?                         | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 6. Tem pensamentos negativos?                           | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 7. Na maioria do tempo está de bom humor?               | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 8. Tem medo de que algo de mal vá lhe acontecer?        | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 9. Sente-se feliz na maioria do tempo?                  | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 10. Sente-se freqüentemente desamparado, adoentado?     | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 11. Sente-se freqüentemente intranquilo?                | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 12. Prefere ficar em casa em vez de sair?               | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 13. Preocupa-se muito com o futuro?                     | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 14. Acha que tem mais probl de memória que os outros?   | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 15. Acha bom estar vivo?                                | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 16. Fica freqüentemente triste?                         | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 17. Sente-se inútil?                                    | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 18. Preocupa-se muito com o passado?                    | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 19. Acha a vida muito interessante?                     | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 20. Para você é difícil começar novos projetos?         | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 21. Sente-se cheio de energia?                          | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 22. Sente-se sem esperança?                             | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 23. Acha que os outros têm mais sorte que você?         | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 24. Preocupa-se com coisas sem importância?             | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 25. Sente freqüentemente vontade de chorar?             | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 26. É difícil para você concentrar-se?                  | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 27. Sente-se bem ao despertar?                          | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 28. Prefere evitar as reuniões sociais?                 | ( ) <b>Sim</b> | ( ) Não        |
| 29. É fácil para você tomar decisões?                   | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |
| 30. O seu raciocínio está tão claro quanto antigamente? | ( ) Sim        | ( ) <b>Não</b> |

\* Pontuação: 0 quando for diferente da resposta em negrito

1 quando for igual à resposta em negrito

Total > 10 = suspeita de depressão

## ANEXO H – Versão brasileira da escala de atividades instrumentais da vida diária

Procure recordar em cada atividade a ser questionada, se a Sra. faz sem ajuda, com algum auxílio ou não realiza de forma alguma.

### Em relação ao uso do telefone...

#### a) Telefone

- <sup>3</sup> recebe e faz ligações sem assistência
- <sup>2</sup> necessita de assistência para realizar ligações telefônicas
- <sup>1</sup> não tem o hábito ou é incapaz de usar o telefone

### Em relação às viagens...

#### b) Viagens

- <sup>3</sup> realiza viagens sozinha
- <sup>2</sup> somente viaja quando tem companhia
- <sup>1</sup> não tem o hábito ou é incapaz de viajar

### Em relação à realização de compras...

#### c) Compras

- <sup>3</sup> realiza compras, quando é fornecido transporte
- <sup>2</sup> somente faz compras quando tem companhia
- <sup>1</sup> não tem o hábito ou é incapaz de realizar compras

### Em relação ao preparo de refeições...

#### d) Preparo de refeições

- <sup>3</sup> planeja e cozinha as refeições completas
- <sup>2</sup> prepara somente refeições pequenas ou quando recebe ajuda
- <sup>1</sup> não tem o hábito ou é incapaz de realizar compras

### Em relação ao trabalho doméstico...

#### e) Trabalho doméstico

- <sup>3</sup> realiza tarefas pesadas
- <sup>2</sup> realiza tarefas leves, necessitando de ajuda nas pesadas
- <sup>1</sup> não tem o hábito ou é incapaz de realizar trabalhos domésticos

### Em relação ao uso de medicamentos...

#### f) Medicamentos

- <sup>3</sup> faz uso de medicamentos sem assistência
- <sup>2</sup> necessita de lembretes ou de assistência
- <sup>1</sup> é incapaz de controlar sozinho o uso dos medicamentos

### Em relação ao manuseio do dinheiro

#### g) Dinheiro

- <sup>3</sup> preenche cheque e paga contas sem auxílio
- <sup>2</sup> necessita de assistência para uso de cheques e contas
- <sup>1</sup> não tem o hábito de lidar com o dinheiro ou é incapaz de manusear dinheiro, contas...

### Classificação

- Dependência total
- Dependência parcial
- Independência