

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

CEZAR ARTHUR TAVARES PINHEIRO

ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS POR COMPROMETIMENTO
SUBCORTICAL EM PACIENTES COM HIV/AIDS EM UMA REGIÃO DO SUL
DO BRASIL

Pelotas

2016

CEZAR ARTHUR TAVARES PINHEIRO

**ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS POR COMPROMETIMENTO
SUBCORTICAL EM PACIENTES COM HIV/AIDS EM UMA REGIÃO DO SUL
DO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Saúde e Comportamento.

Orientador: Prof Dr Ricardo Tavares Pinheiro

Pelotas

2016



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS



ATA DE ENCERRAMENTO

Aos vinte e quatro dias do mês de junho do ano de dois mil e dezesseis, no sala 426C, Campus I da Universidade Católica de Pelotas, reuniu-se a Comissão de Avaliação do Doutorado em Saúde e Comportamento, para arguir o doutorando **CEZAR ARTHUR TAVARES PINHEIRO**. Esta apresentação constitui um requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor. A comissão esteve constituída pelos professores Luciano Dias de Mattos Souza, Jussara Maria Silveira e Hudson Cristiano Wander de Carvalho. A banca A aprovou o candidato para a obtenção do grau de Doutor em Saúde e Comportamento, com MÍNIMAS reformulações. Nada mais havendo a constar, eu, Ricardo Tavares Pinheiro na qualidade de Coordenador da Banca Examinadora, lavrei a presente ata que vai assinada por mim e pelos membros da Comissão de Avaliação.

Prof. Dr. Ricardo Tavares Pinheiro

Prof. Dr. Luciano Dias de Mattos Souza

Prof.ª Dr.ª Jussara Maria Silveira

Prof. Dr. Hudson Cristiano Wander de Carvalho

Agradecimento

A minha família, minha esposa Zilé, minhas filhas Daniela e Letícia e meu filho Otávio que me apoiaram e incentivaram durante os anos de doutorado.

Ao meu orientador professor Ricardo Tavares Pinheiro, que me incentivou a fazer esta pós-graduação e acompanhou todas as etapas deste trabalho, não só como orientador, mas também como irmão.

À professora Karen Amaral Tavares Pinheiro pelas orientações e apoio no projeto de financiamento pelo Capes e CNPq.

Às doutorandas Clarissa, Evelin e Marília, aos bolsistas e estagiários do curso de Pós-graduação de Saúde e Comportamento e a professora Janaína Vieira dos Santos Motta pela eficiência, entusiasmo e agilidade na coleta e processamento dos dados.

Ao professor Luciano Dias de Mattos Souza pelas orientações e disponibilidade.

À direção da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, que possibilitou a realização da pesquisa.

À chefia e à administração do ambulatório de Clínica Médica da Faculdade de Medicina-UFPEL, pela cooperação durante o trabalho de campo.

A toda equipe de profissionais do SAE, meus colegas e amigos de vários anos,
pelo apoio e colaboração durante a pesquisa e o trabalho de campo.

À Enfermeira Denise, que infelizmente já não está entre nós, pelo exemplo que nos
deixou na assistência a pacientes portadores de HIV e pela colaboração nos primeiros
anos desta pesquisa.

À equipe de profissionais da Unidade de Dispensação de Antirretrovirais do SAE,
pela cooperação no fornecimento dos dados necessários, sempre com boa vontade e
paciência.

Aos pacientes portadores de HIV, com quem estamos sempre aprendendo, pela
disponibilidade em participar da pesquisa.

E, finalmente a Capes e ao CNPq, pelo financiamento do projeto.

RESUMO

Introdução: Em portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), alterações neurocognitivas secundárias ao acometimento de estruturas encefálicas subcorticais pelo vírus são frequentes; suas manifestações variam desde alterações assintomáticas até demência. Além das alterações cognitivas decorrentes da infecção pelo HIV, outros fatores estão associados à perda de funções cognitivas nestes pacientes. Entre estes fatores, a depressão. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo estimar a prevalência de alterações neurocognitivas em pacientes portadores de HIV em uma cidade do sul do Brasil e estabelecer possíveis associações com variáveis relacionadas à infecção pelo vírus e a outros fatores. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal com portadores do HIV atendidos ambulatorialmente no Serviço de Assistência Especializada (SAE) da cidade de Pelotas, sul do Brasil. Dados sócio-demográficos e informações relacionadas à infecção pelo HIV foram coletados, todos pacientes submeteram-se a avaliação psiquiátrica e neurocognitiva. **Resultados:** A prevalência de alterações neurocognitivas entre os 392 pacientes foi de 54,1% quando rastreada pela Escala Internacional de Demência por HIV (IHDS) e de 36,2%, quando se associou ao IHDS uma bateria de testes complementares. **Artigo1:** A análise bivariada sugeriu associação de perda neurocognitiva com sexo, idade, escolaridade, depressão, CD4 atual e nadir de CD4 (menor CD4 que o paciente apresentou). Na Regressão de Poisson manteve-se a associação com depressão (RP=1,96, IC95%=1,12–3,42). **Artigo2:** 114 pacientes apresentaram idade maior ou igual a 50 anos. As características que foram estatisticamente diferentes nos pacientes com HIV idosos comparados aos portadores mais jovens foram: cor da pele, presença de comorbidades, tempo de diagnóstico, carga

viral (CV) indetectável atual, presença de alterações cognitivas, tempo de uso e adesão à Terapia Antirretroviral (TARV). Os pacientes mais velhos apresentaram maior chance de apresentar alterações cognitivas RO 2,29 (IC 95% 1,39-3,78 $p<0,01$) e de serem mais aderentes ao uso da terapia antirretroviral RO 2,18 (IC95% 1,22-3,89 $p<0,01$) do que os mais jovens. **Conclusões:** A prevalência de alterações cognitivas em PVHA (Pessoas vivendo com HIVAIDS) estimada neste estudo está em concordância com dados internacionais e brasileiros e foi significativamente maior em pacientes com idade igual ou superior a 50 anos. A depressão foi o fator analisado que mostrou maior evidência de associação com perda neurocognitiva. Os pacientes idosos apresentaram maior adesão à TARV, com melhor controle da carga viral do HIV.

Palavras-chave: HIV, Perda Neurocognitiva, Depressão.

ABSTRACT

Introduction: Neurocognitive Impairment is frequent in patients infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV), secondary to the virus's compromise of the subcortical brain structures. Its manifestations range from asymptomatic impairment to dementia. In addition to cognitive impairment resulting from HIV infection, other factors such as depression are associated with the loss of cognitive functions. **Objectives:** The aim of this study was to estimate the prevalence of Neurocognitive Impairment in HIV-positive patients in a city in southern Brazil and to establish possible associations with HIV-related and other risk factors. **Methods:** A cross-sectional study was conducted with HIV-positive outpatients in a specialized care service in the city of Pelotas, southern Brazil. Sociodemographic data and HIV-related information were collected, and all patients underwent psychiatric and neurocognitive evaluations. **Results:** Paper 1: The prevalence of Neurocognitive Impairment among the 392 patients was 54.1% when tracked using the International HIV Dementia Scale and 36.2% when was associated with a battery of complementary tests. Bivariate analysis suggested an association between Neurocognitive Impairment and gender, age, educational level, depression, current CD4 count (*lymphocyte T-4 cells*) and lowest CD4 count. The association with depression remained in the Poisson regression (PR=1.96, 95% CI=1.12–3.42). Paper 2: 114 were aged 50 years and above. Characteristics with significant differences between the older and younger HIV-infected patients included skin color, comorbidities, time of diagnosis, duration of use of and adherence to antiretroviral therapy (ART), currently undetectable viral load, and cognitive disorders. Compared with younger patients, older patients were at a higher risk of exhibiting cognitive disorders [OR 2.28 (95 % CI 1.35-3.82, p = 0.002)] and showed increased adherence to ART [OR 3.11 (95 % CI 1.67-5.79, p<

0.001)]. **Conclusions:** The prevalence of cognitive impairment in HIV-positive patients estimated in this study is in accordance with international and Brazilian data. In the present study, the prevalence of these disorders was significantly higher in patients aged 50 years and above. Despite this higher prevalence, older patients exhibited higher adherence to ART and better control of their HIV viral loads. Of the factors analyzed, depression showed the greatest evidence of association with neurocognitive loss.

Keywords: HIV, Neurocognitive Loss, Depression.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Cronograma	41
Figura 2 – Orçamento	42

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 –Clinical and epidemiological patients’ characteristics.....	65
Tabela 2 – Patients’ characteristics according to cognitive performance.....	66

ARTIGO 2

Tabela 1 – Characteristics of HIV-infected patients aged < 50 years and ≥ 50 year.....	81
Tabela 2 – Neurocognitive impairment and age.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADC - Complexo Demencial da AIDS (*AIDS demential Complex*)

AIDS - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (*Acquire dimmunodeficiency syndrome*)

ANI - Alterações Neurocognitivas Assintomáticas

ANI – Asymptomatic Neurocognitive Impairment

ART - Antiretroviral Therapy

CASCADE - *Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe*

CD4 atual –linfócito T4, *Cluster of differentiaton 4*

CV - Carga Viral

DP - Desvio Padrão

EUA - Estados Unidos da América

HAD - Demência Associada ao HIV (*Associated Dementiatio HIV*)

HAND - Doenças Neurocognitivas associadas ao HIV (*NeurocognitiveDisorders*)

HDS - Escala de Demência para HIV

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana

HNRC- *HIV Neurobehavioral Research Center*

HVI - *Human Immunodeficiency Virus*

IADL - Instrumental Activities of Daily Living

IHDS - Escala Internacional de Demência por HIV (*International HIV DementiaScale*)

LCR - Líquido Cefalorraquiano

MINI - *Mini-International Neuropsychiatric Interview*

MND - Distúrbio Neurocognitivo Leve (*Mild neurocognitive disorder*)

MoCA- Teste de Avaliação Cognitiva de Montreal

Nadir CD4 - menor CD4 que o paciente historicamente apresentou

NCI – *Neurocognitive Impairment*

PVHA - Pessoas Vivendo com HIV/AIDS

RMN - Ressonância Magnética

SAE - Serviço de Assistência Especializada (HIV/AIDS *Specialized Care Service*)

SNC - Sistema Nervoso Central

TARV - Terapia Antiretroviral

TC - Tomografia Computadorizada

UDF - Unidade de Dispensação Farmacêutica

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	16
PROJETO.....	19
1 IDENTIFICAÇÃO.....	19
1.1 Título	19
1.2 Doutorando	19
1.3 Orientador	19
1.4 Instituição	19
1.5 Curso	19
1.6 Linha de pesquisa	19
1.7 Data	19
2 INTRODUÇÃO	20
3 OBJETIVOS	22
4 HIPÓTESES	23
5 REVISÃO DE LITERATURA	24
6 MÉTODO	33
6.1 Delineamento	33
6.2 Participantes e coleta de dados	33
6.3 Procedimentos e instrumentos.....	34
6.4 Pessoal envolvido	38
6.5 Análise dos dados.....	39

6.6 Aspectos Éticos	40
6.7 Cronograma	41
6.8 Orçamento	42
6.8 Divulgação dos resultados	43
7 REFERÊNCIAS	44
8 ARTIGO1.....	52
9 ARTIGO 2.....	67
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS OU CONCLUSÃO.....	84
ANEXOS	88
ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	89
ANEXO B - Carta de aprovação no comitê de ética.....	91
ANEXO C - Instrumentos.....	94

APRESENTAÇÃO

A epidemia decorrente da infecção pelo vírus Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) constitui-se um importante problema de saúde pública no mundo atual. A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), manifestação mais grave da infecção pelo HIV, apresentava alta mortalidade no início da epidemia, acometendo principalmente indivíduos jovens. Com o advento da Terapia Antirretroviral (TARV) houve uma queda dramática na mortalidade, tornando-se a infecção pelo HIV uma doença crônica, totalmente controlável. O Sistema Nervoso Central (SNC) é um dos principais sistemas acometido por esta infecção, seja pela imunodeficiência que propicia infecções oportunistas, seja pela ação direta do vírus no encéfalo que pode ocasionar alterações neurocognitivas e motoras denominadas Doenças Neurocognitivas associadas ao HIV (HAND). Inicialmente estas alterações cognitivas evoluíam frequentemente para demência. Atualmente, com o controle da infecção pela TARV, observa-se modificação do padrão destas alterações. A prevalência de alterações neurocognitivas mantém-se elevada, com diminuição dos casos mais severos (Demência do HIV) e aumento das formas mais leves e assintomáticas. Estudos no Brasil ainda são escassos, a maioria das publicações é oriunda de países de características diferentes das nossas, principalmente no que se refere ao nível de educação e à renda. Conhecer a nossa realidade quanto à prevalência de HAND e possíveis fatores associados, assim como testar instrumentos para seu diagnóstico, tem grande importância para o manejo de nossos pacientes.

O presente trabalho foi elaborado como um requisito para a obtenção do grau de doutor em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas. Ele faz parte de um consórcio de pesquisa em pacientes portadores de HIV da cidade de Pelotas. Contou com apoio do CNPQ, através do Edital Universal CNPQ 2012, processo 475294/2012/2.

O material apresentado está disposto em três partes: o projeto de pesquisa intitulado “**Alterações neurocognitivas por comprometimento subcortical em pacientes com HIV/AIDS em uma região do sul do Brasil**”; os artigos, resultantes das atividades desenvolvidas com o projeto; e pelas considerações finais.

Na primeira parte é apresentado o projeto de pesquisa. Inicialmente é feita a delimitação do problema em estudo, sendo estabelecidos os objetivos e as hipóteses a serem testadas. A seguir, uma revisão de literatura sobre o tema é apresentada. Com o objetivo de organizar as informações, a revisão foi dividida em quatro seções: a primeira tratando da infecção pelo HIV e o SNC, a segunda sobre alterações neurocognitivas na era da terapia antirretroviral, a terceira versando sobre fatores associados a alterações cognitivas em portadores de HIV e a última sobre diagnóstico de HAND. Adicionalmente, é feita uma descrição da metodologia empregada, detalhando os procedimentos utilizados na execução do projeto. Na segunda parte, dois artigos confeccionados a partir dos resultados obtidos com a execução do projeto são apresentados. O primeiro deles, intitulado “**Depression and diagnosis of neurocognitive impairment in HIV-positive patients**” está em apreciação para publicação na revista *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. O segundo, intitulado “**Aging, neurocognitive impairment and adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected individuals**” está em apreciação para publicação pela revista *Brazilian Journal of Infection Disease*.

A terceira parte apresenta os comentários finais, com uma breve retomada do tema abordado e uma síntese dos principais resultados obtidos. As hipóteses formuladas no projeto são retomadas e discutidas, uma a uma, conforme os resultados obtidos e relatados nos artigos.

Para finalizar, constam os anexos que incluem os questionários, instrumentos que foram utilizados, o termo de consentimento informado e o parecer conubstanciado do Conselho de Ética em Pesquisa (Plataforma Brasil).

PROJETO

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1 Título: Alterações neurocognitivas por comprometimento subcortical em pacientes com HIV/AIDS em uma região do sul do Brasil

1.2 Doutorando: Cezar Arthur Tavares Pinheiro

1.3 Orientador: Prof Dr Ricardo Tavares Pinheiro

1.4 Instituição: Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

1.5 Curso: Doutorado em Saúde e Comportamento

1.6 Linha de pesquisa: HIV/AIDS

1.7 Data:Junho de 2016

2. INTRODUÇÃO

A epidemia decorrente da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um importante problema de saúde pública do mundo atual com mais de 36.9 milhões de pessoas afetadas¹. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, desde o início da epidemia até junho de 2015, foram registrados 798.366 casos de AIDS (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida)². Complicações neurológicas secundárias à infecção pelo HIV, entre elas transtornos neurocognitivos, são observadas desde o início da epidemia³⁻⁵.

O HIV acomete com frequência o Sistema Nervoso Central (SNC)^{4,6}, atingindo principalmente estruturas encefálicas subcorticais. O acometimento destas estruturas manifesta-se por alterações motoras, de comportamento e de funções cognitivas^{7,8,9,10}. Estas Alterações Neurocognitivas associadas ao HIV (HAND) são classificadas em três condições: Alterações Neurocognitivas Assintomáticas (ANI), Distúrbios Neurocognitivos Leves (MND) e Demência Associada ao HIV (HAD), de acordo com normas estabelecidas pelo *Neurobehavioral Research Center* (HNRC) dos Estados Unidos da América (EUA)¹¹.

Antes da Terapia Antirretroviral (TARV) de alta potência para o HIV a infecção pelo vírus ocasionava demência em aproximadamente 15-20% dos indivíduos afetados^{12,5}. Com o advento da TARV observou-se queda da prevalência desta forma mais severa de Demência Associada ao HIV (HAD), entretanto esta redução não ocorreu nas alterações cognitivas em geral, ao contrário, a prevalência das alterações cognitivas decorrentes da infecção pelo HIV aparentemente está aumentando em decorrência de um aumento das formas mais leves e da sobrevivência dos pacientes^{13,14}. Estimam-se as taxas de prevalência em 15 a 30% de ANI, 20 a 40% de MND e 2 a 8% de HAD¹⁵. O diagnóstico

da situação no Brasil não está estabelecido devido à escassez de publicações relacionadas a este tema em nosso meio¹⁶.

Uma das dificuldades para conhecer a real dimensão dos problemas relacionados às alterações cognitivas relacionadas ao HIV é a inexistência de instrumentos de fácil utilização para o seu diagnóstico na prática clínica diária. Em pesquisas internacionais baterias de testes são utilizadas para este diagnóstico¹⁷⁻¹⁹. A interpretação destes testes sofre variações em populações que apresentam diferenças quanto a sexo, idade, aspectos culturais e níveis de educação²⁰. Uma escala internacional de simples aplicação e sem restrições quanto à língua tem sido utilizada para rastreamento de demência associada ao HIV, com aplicação em diversos países. Esta escala é a *International HIV Dementia Scale* (IHDS) composta por três subtestes²¹, com versão validada para o Brasil²². A sua limitação é não apresentar sensibilidade suficiente para identificar distúrbios cognitivos menos severos e não ter boa especificidade²³.

Esta pesquisa tem como objetivo principal estimar a prevalência de alterações neurocognitivas em portadores de HIV e os fatores a elas associados. Este conhecimento é importante e necessário para um melhor manejo dos pacientes soropositivos. Além disto, esta pesquisa propõe-se a testar a utilização de instrumentos para o diagnóstico de alterações neurocognitivas e motoras por acometimento encefálico subcortical em nossa realidade.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Conhecer a prevalência de alterações neurocognitivas com características de comprometimento de estruturas encefálicas subcorticais compatíveis com infecção do SNC pelo HIV em pacientes com diagnóstico de HIV/AIDS de Pelotas e região atendida pelo Serviço de Assistência Especializada em HIV/AIDS de Pelotas RS (SAE).

3.2 Específicos

→ Testar a possibilidade de aplicação de testes para detectar alterações neurocognitivas de comprometimento subcortical em pacientes HIV/AIDS em nossa realidade de atendimento.

→ Investigar a associação de alterações cognitivas secundárias a comprometimento encefálico subcortical com variáveis sócio-demográficas e variáveis relacionadas à infecção pelo HIV (estágio da doença, TARV, carga viral, tempo de diagnóstico, dosagem de CD4).

→ Investigar associação de alterações neurocognitivas secundárias a comprometimento subcortical com adesão ao tratamento antirretroviral.

4. HIPÓTESES

→ A prevalência de alterações de funções cognitivas que caracterizam comprometimento de estruturas subcorticais encefálicas, típicas da infecção pelo vírus HIV no SNC será elevada em portadores de HIV/AIDS e estará de acordo com dados de literatura.

→ As alterações neurocognitivas em portadores de HIV/AIDS estarão associadas a: idade mais avançada, menor escolaridade, fatores relacionados à infecção pelo HIV e depressão.

→ A Escala Internacional de Demência do HIV (IHDS) é um instrumento de fácil aplicação em populações com baixa escolaridade, a prevalência de alterações cognitivas rastreadas por esta escala, usando um ponto de corte ≤ 10 , deverá situar-se acima de 50%.

5. REVISÃO DE LITERATURA

HIV e Sistema Nervoso Central

O SNC é um dos principais sistemas afetados pelo vírus HIV, por ação direta do vírus em estruturas encefálicas, e por comprometimento decorrente de infecções oportunistas secundárias à imunodeficiência³⁻⁵.

Após a exposição inicial, o HIV penetra rapidamente no cérebro, provavelmente através de linfócitos e monócitos infectados que cruzam a barreira hematoencefálica. No início da infecção, o vírus pode ser detectado no Líquido Cefalorraquiano (LCR), onde persiste na maioria dos pacientes não tratados^{24,25}. Com a evolução da doença, a infecção no SNC torna-se compartimentada; o vírus compromete o cérebro independentemente da sua detecção no sangue. Em contraste com o maior tropismo por linfócitos T no sangue, as células, pelas quais o vírus HIV apresenta maior tropismo no SNC, são os macrófagos perivasculares e a micróglia, principais portadoras de receptores CD4. Evidências sugerem que os macrófagos e a micróglia tenham um papel predominante na neuroinflamação e na neurodegeneração encontrada na HAND. Os neurônios não são afetados diretamente pelo vírus^{26,27}, o dano ocorre pela ação de proteínas virais como a *gp120*²⁸ e *Tat* ou indiretamente pela produção de neurotoxinas liberadas por astrócitos ativados, macrófagos e micróglia²⁹⁻³², que promovem uma resposta inflamatória persistente, apesar do controle da infecção pelo HIV. Estudos evidenciam a persistência de biomarcadores de ativação imune no SNC, mesmo naqueles pacientes com a carga viral controlada por vários anos^{33,34}.

A infecção crônica do SNC ocasiona importantes transtornos de funções cognitivas e de processos mentais, tais como atenção, aprendizado, memória, rapidez do processamento

de informações, capacidade de resolução de problemas, sintomas sensoriais e motores^{9,35,36}. As alterações, decorrentes da infecção pelo HIV no SNC, foram inicialmente definidas como Complexo Demencial da AIDS (ADC)³⁷, que se caracterizava por alterações cognitivas severas, decorrentes, principalmente, do comprometimento de estruturas subcorticais encefálicas. Com o objetivo de unificar os critérios diagnósticos e classificar estas alterações, em 2007, um grupo de pesquisadores do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, baseado em pesquisas e observações feitas pelo Centro de Pesquisa Neurocomportamental da Universidade da Califórnia, em San Diego, propôs modificações da terminologia e classificação destas alterações neurocognitivas. Foram reconhecidas três condições para a HAND: ANI, MND e HAD¹¹ – conhecidos como Critérios de Frascati, assim definidos:

ANI: transtorno adquirido no funcionamento cognitivo, envolvendo pelo menos dois domínios, documentado por pelo menos um Desvio Padrão (DP) abaixo da média de testes neuropsicológicos estandardizados e apropriados para idade e educação, sem interferência com as atividades da vida diária. A avaliação deve incluir as seguintes funções: visual/linguagem, atenção/memória de trabalho, abstração/função executiva, memória, rapidez do processamento de informação, habilidades motoras e percepção sensorial.

MND: transtorno adquirido no funcionamento cognitivo, envolvendo pelo menos dois domínios, documentado por pelo menos um DP abaixo da média de testes neuropsicológicos estandardizados e apropriados para idade e educação. A avaliação deve incluir as funções: visual/linguagem, atenção/memória de trabalho, abstração/função executiva, memória, rapidez do processamento de informação, habilidades motoras e percepção-sensorial. O transtorno cognitivo produz pelo menos leve interferência nas atividades da vida diária.

HAD: marcado déficit adquirido do funcionamento cognitivo, envolvendo pelo menos dois domínios; tipicamente o distúrbio é em múltiplos domínios, especialmente no aprendizado de novas informações, lentidão no processamento de informação e déficit atenção/concentração. O dano cognitivo deve ser verificado por teste neuropsicológico com pelo menos dois DP abaixo da média de testes neuropsicológicos estandardizados e apropriados para idade e educação em dois ou mais domínios (nos locais onde os testes neuropsicológicos não estejam disponíveis, avaliações neurológicas padronizadas ou testes simples a beira do leito podem ser utilizados). O déficit cognitivo produz marcada interferência nas atividades da vida diária (trabalho, atividades em casa e na vida social).

Os conceitos acima definidos somente poderão ser considerados se as alterações neurocognitivas não puderem ser explicadas por outras condições tais como, infecções oportunistas, acidente vascular encefálico e encefalopatia, por distúrbios metabólicos ou por comorbidades que possam confundir o diagnóstico por alterar o desempenho nos testes que avaliam funções cognitivas, tais como uso abusivo de drogas e doença psiquiátrica severa.

Alterações neurocognitivas na era da Terapia antirretroviral

Antes do advento da TARV o Complexo Demencial relacionado à AIDS apresentava uma prevalência de 15-20% nos pacientes acometidos pelo vírus¹². Com a disponibilidade desta terapia observou-se uma diminuição na incidência da demência relacionada ao HIV^{38,39,40}. Dados do estudo de coorte *Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe (CASCADE)* que acompanhou 15.380 pacientes portadores de HIV, demonstraram uma queda na incidência na forma mais severa de transtorno cognitivo, de 6,49 por 1000 pessoas anos na era pré TARV para 0,66 na era da TARV³⁹.

Apesar da redução da prevalência das formas mais severas de distúrbios neurocognitivos, decorrente do sucesso da TARV, a prevalência de alterações cognitivas em pacientes com infecção pelo HIV mantêm-se elevada, mesmo naqueles com supressão viral prolongada. Estudos internacionais apresentam uma grande variação de prevalência, situando-se entre 20 e 69%, com predomínio das formas mais leves de distúrbio cognitivo^{13,14,41-44}. Um estudo de coorte⁴⁵ que analisou 1521 pacientes portadores de HIV, antes e após o advento da TARV, evidenciou um discreto aumento das alterações cognitivas no período pós-TARV. Nesta coorte as alterações cognitivas assintomáticas foram mais frequentes com uma redução da demência para menos de 2%⁴⁵. No Brasil, estudos recentes estimam uma prevalência entre 33,7 e 53,2% de alterações neurocognitivas em PVHA (pessoas vivendo com HIV AIDS), em uso de TARV^{22,46,47}.

Na maioria dos estudos, quando comparados portadores do vírus HIV com não portadores, mesmo após o advento da TARV, observa-se uma prevalência maior de distúrbios neurocognitivos nos infectados^{45,48,49}. Entretanto, em um estudo com 200 pacientes com HIV que iniciaram precocemente a TARV não se observou maior incidência de alterações cognitivas nos portadores do vírus comparados com um grupo controle de não portadores⁴². Outro estudo com 1000 mulheres com HIV evidenciou um efeito maior de fatores não relacionados com a infecção pelo vírus (idade, raça, renda, anos de estudo) do que de fatores relacionados a esta infecção, na prevalência de alterações neurocognitivas⁵⁰. O quanto o efeito direto do HIV no SNC é o responsável pelas alterações cognitivas em PVHA em uso de TARV com bom controle de carga viral, não está totalmente elucidado. Outros fatores, presentes na população de PVHA (uso de drogas, comorbidades, efeito do envelhecimento, toxicidade dos antirretrovirais), desempenham um importante papel nestas alterações.

Fatores associados a alterações cognitivas em portadores de HIV

As causas e os mecanismos determinantes das alterações neurocognitivas na população de PVHA, ainda não estão totalmente esclarecidos. Além de fatores que tradicionalmente estão associados à perda cognitiva, como idade mais avançada, baixo nível educacional, doenças cardiovasculares, depressão e ansiedade, alguns estudos têm associado perda cognitiva a fatores relacionados à infecção pelo HIV, tais como CD4 mais recente, nadir de CD4 e nível de replicação viral^{11,51}. A associação nadir de CD4 e maior risco para desenvolver alterações cognitivas é sugerida em diversas publicações^{39, 52,43}, como na que se refere a um estudo de coorte³⁹, que incluiu 15.380 pacientes soropositivos. Neste estudo, além do nadir de CD4, outros fatores relacionados à infecção pelo HIV mostraram associação com perda cognitiva. Estes fatores foram: duração da infecção, idade mais avançada no momento da soroconversão e diagnóstico de AIDS. Portadores do HIV com um período de imunossupressão mais prolongado antes de iniciarem a terapia antirretroviral tiveram maior risco de apresentarem perda cognitiva persistente, mesmo quando controlaram a infecção pelo HIV. Pacientes diagnosticados e manejados mais precocemente apresentam menor risco de perda neurocognitiva^{42,53}.

Alguns estudos sugerem que a prevalência de alteração cognitiva em diferentes populações poderia estar relacionada ao subtipo do vírus HIV-1 responsável pela infecção⁵⁴. Em um estudo com portadores de HIV no sul do Brasil⁵⁵, onde o subtipo C é mais prevalente⁵⁶, não se observou diferença na prevalência de alterações cognitivas entre portadores do subtipo C e portadores com infecção pelo subtipo B.

A neurotoxicidade dos antirretrovirais, principalmente do Efavirenz, também deve ser considerada na etiologia das alterações cognitivas em PVHA^{57,58}.

Fatores que tradicionalmente associam-se a alterações cognitivas na população em geral também estão associados à perda de funções cognitivas na população de PVHA^{19,41,59}. Em estudo prospectivo⁴³, que incluiu 400 pacientes portadores de HIV, os fatores que apresentaram maior associação com perda cognitiva foram: história de evento neurológico prévio, baixo nível de educação, ansiedade e sintomas depressivos. Este estudo não encontrou associação entre fatores relacionados à infecção pelo HIV e maior incidência de perda cognitiva. A associação entre sintomas depressivos e ansiedade, com perda cognitiva, evidenciada neste estudo, também está presente em um estudo realizado com pacientes de Uganda⁶⁰. Outro estudo multicêntrico evidenciou, em pacientes com CD4 mais elevados uma associação de distúrbio cognitivo com fatores de risco cardiovasculares, nesta pesquisa também não houve evidência de associação entre alterações neurocognitivas e fatores diretamente relacionados à infecção pelo HIV¹⁹.

Pacientes portadores de HIV com idade maior ou igual a 50 anos, tem maior prevalência de alterações cognitivas e demência do que pacientes com HIV e idade inferior a 40 anos^{61,62,63}. Sabe-se que as funções cognitivas sofrem um decréscimo com o envelhecimento; idade mais avançada é um fator importante de risco para a maioria das desordens neurodegenerativas que resultam em demência. A maior perda cognitiva e alterações neurológicas em idosos vivendo com HIV resultam de mecanismos fisiopatológicos decorrentes de ações da infecção pelo HIV no sistema nervoso, de fatores decorrentes do envelhecimento^{64,65} e de uma interação sinérgica entre HIV e envelhecimento, conforme resultados recentes de estudos longitudinais^{66,67}. O estudo de Seider et al. (2014) sugere que pacientes mais idosos com HIV apresentam significativo declínio de memória; portadores de HIV com 50, 60 anos apresentam desempenho cognitivo compatível ao de indivíduos não portadores do vírus com 70, 80 anos⁶⁷.

Outras comorbidades como anemia, doença vascular e alterações metabólicas (síndrome metabólica e diabetes) também se apresentaram associadas à perda cognitiva em PVHA, particularmente em idosos^{68,69,70}.

Diagnóstico de HAND

O diagnóstico clínico de HAND e sua classificação em ANI, MND e HAD é baseado no desempenho do paciente em uma bateria de testes neuropsicológicos, que necessitam para sua aplicação um período grande de tempo, 1 a 2 horas para bateria mais simples e 7 a 9 horas para mais complexa⁷¹, o que torna sua aplicação impraticável em muitos cenários clínicos, principalmente em países de menores recursos. Com a finalidade de facilitar o diagnóstico de HAND, baterias mais simples de testes neurocognitivos, que incluem instrumentos capazes de avaliar as funções neurocognitivas e motoras mais afetadas na HAND, tem sido propostas^{19,72-74}. Entretanto, estes instrumentos sofrem influência de fatores culturais, limitando o seu uso em diferentes países⁷⁵. O estudo multicêntrico de Wrigt et al. (2010)¹⁹, que incluiu Brasil, Austrália, Estados Unidos e Tailândia, utilizou para diagnóstico de HAND, uma bateria de testes que sofrem menor influência de diferenças culturais, estes testes foram Grooved Pegboard, Finger Tapping e Trilhas de Cores A e B.

Um instrumento breve para rastrear HAD denominado Escala de Demência para HIV (HDS) foi inicialmente sugerido em 1995⁷⁶. Com o objetivo de tornar esta escala de mais fácil utilização em diferentes culturas, os autores propuseram modificações neste instrumento¹⁵. A escala modificada foi denominada *Internacional HIV Dementia Scale* (IHDS), testada em pacientes portadores de HIV dos EUA e da Uganda, com uma sensibilidade e especificidade de 80% e 55%, respectivamente, para diagnóstico de HAD.

No Brasil esta escala foi validada por Rodrigues et al (2013), com uma sensibilidade e especificidade de 78,5% e 80,8%, respectivamente²² para diagnóstico de HAD e de 55% e 80%, respectivamente para todas as formas de HAND. A IHDS é composta por três subtestes: o teste “fingertapping” cronometrado, o teste de sequência manual alternado cronometrado e a evocação de quatro itens em 2 minutos. Essa escala não requer conhecimento do idioma inglês, pode ser realizada brevemente em 2-3 minutos por não neurologistas em ambulatório e não requer instrumentações especiais. Por estas características, é ideal para um cenário onde os recursos humanos e materiais são limitados. Entretanto, esta escala apresenta limitações: não é útil para diagnóstico de alterações cognitivas leves, não pode ser utilizada para diferenciar diversos graus de comprometimento pelo HIV, o efeito da depressão no desempenho deste instrumento não foi ainda determinado e tem uma especificidade baixa. Uma revisão sistemática recente, que avaliou a acurácia da IHDS, estimou, para diagnóstico de HAND severa, especificidade de 55% e sensibilidade 74% e para diagnóstico de todas as formas de HAND sintomática, sensibilidade de 64% e especificidade de 66%. Esta revisão sugere que a IHDS não apresenta nível aceitável de acurácia para diagnóstico de HAND, portanto não deve ser usada separadamente para diferenciar alteração cognitiva decorrente do HIV de alterações cognitivas secundárias a outras etiologias em PVHA⁷⁷.

Outro instrumento utilizado para rastreamento de perda cognitiva é o Teste de Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA)⁷⁸. Este teste necessita de aproximadamente 10-15 minutos para ser aplicado, avaliando oito diferentes domínios cognitivos. Alguns estudos utilizaram este instrumento para diagnóstico de HAND, com diferentes resultados quanto a sua validade⁷⁹⁻⁸². O MoCA apresenta versão na língua portuguesa, entretanto ainda não está validado para o Brasil.

Estudos de imagens podem auxiliar no diagnóstico de Demência associada ao HIV⁸³⁻
⁸⁶. As alterações são observadas principalmente em núcleos da base e substância branca, mas podem também comprometer regiões corticais; mostram uma atrofia subcortical maior do que cortical, que não é proporcional ao grau de demência. A Ressonância Magnética (RMN) é superior à Tomografia Computadorizada (TC) para diferenciar as anormalidades da HAD das de outras doenças como a Leucoencefalopatia multifocal progressiva. Técnicas de neuroimagem mais avançadas de RMN e TC são capazes de demonstrar anormalidade em regiões subcorticais, mesmo em pacientes com déficit cognitivo leve^{87,88}.

Até o momento, biomarcadores inflamatórios não mostraram validade para o diagnóstico de HAND, e foram incapazes de prever a evolução das alterações neurocognitivas em PVHA em uso de TARV com supressão viral prolongada⁹⁰.

6. MÉTODO

6.1 Delineamento

Trata-se de um estudo transversal para identificar pacientes com alterações neurocognitivas compatíveis com comprometimento encefálico subcortical e investigar possíveis fatores associados.

6.2 Participantes e coleta de dados

Esta pesquisa esta integrada a um consórcio para coleta de dados em pacientes portadores de HIV. A coleta de dados foi realizada no SAE de Pelotas no período de março a novembro de 2015. Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A).

Considerando-se a prevalência nacional de HIV (0,6%) e a população de adultos em Pelotas e região sul do estado, estima-se um total de 2 415 portadores. Com 2 415 portadores de HIV e a prevalência de HAD em PVHA esperada de 8%, nível de confiança de 99,99%, limite de confiança 5%, a amostra necessária é de 376 portadores. Acrescentando 20% a amostra, o total é de 452 soropositivos.

6.2.1 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de HIV/AIDS, segundo protocolo do Ministério de Saúde do Brasil, com idade igual ou superior a 18 anos.

6.2.2 Critérios de exclusão

Serão excluídos da pesquisa pacientes com: Infecção oportunista do SNC atual ou no passado, história de desordem neurológica crônica, distúrbio psiquiátrico ativo, alcoolismo, dependência de drogas, doença clínica grave que possa interferir na realização dos testes neurocognitivos, deficiência física que interfira coma realização dos testes (cegueira, deficiência auditiva importante, amputações...).

6.3 Procedimentos e Instrumentos

6.3.1 Variável dependente

Presença de alteração neurocognitiva (*Desfecho primário*): dicotômica (sim/não)

Em face da não existência, em nosso meio, de medidas padronizadas que definam um ponto de corte para cada instrumento da avaliação neurocognitiva, excetuando o IHDS que tem para o Brasil um ponto de corte estabelecido; a pontuação dos demais testes (MoCA, Teste de trilhas 1 e 2, Finger Tapping Test, Grooved Pegboard) será distribuída em quartis e, na intenção de obter maior especificidade, consideraremos como positivos para alterações neurocognitivas os indivíduos que pontuarem em pelo menos três das cinco medidas no quartil superior e que atingirem o ponto de corte do IHDS. Assim, será definido o desfecho alterações neurocognitivas.

Adesão à TARV (*Desfecho secundário*): dicotômica (aderentes/não aderentes)

Serão considerados como aderentes os pacientes que referirem não ter “esquecido” de tomar nenhuma dose dos antirretrovirais prescritos nos últimos três dias e retiraram regularmente as medicações na farmácia nos últimos três meses.

6.3.2 Variáveis independentes

- Sexo: artigos 1 e 2: dicotômica (masculino/feminino)
- Idade: artigo 1, categórica (18-34anos, 35-43 anos, 44-51anos, ≥ 52 anos); artigo 2, dicotômica (18-49 anos, ≥ 50 anos)
- Educação formal: artigos 1 e 2, dicotômica (0 - 7 anos, ≥ 8 anos)
- Cor da pele: artigos 1 e 2, dicotômica (branca/não branca)
- Episódio depressivo: artigos 1 e 2, dicotômica (sim/não)
- Presença de comorbidades (diabete, dislipidemia, Hipertensão Arterial): artigo 2, dicotômica (sim/não)
- Estado clínico atual: artigos 2, dicotômica (compensado/descompensado)
- Anos de diagnóstico de HIV: artigos 1 e 2 categórica (até 35 meses, 3 a 8 anos, > 8 anos)
- TARV: artigos 1 e 2, dicotômica (sim/não)
- Nadir CD4, CD4 atual e último CD4: contínuas, artigo 1
- Nadir CD4 ≤ 200 células/mm³: artigo 2, dicotômica (sim/não)
- CD4 inicial ≤ 200 células/mm³: artigo 2, dicotômica (sim/não)
- CD4 atual ≤ 200 células/mm³: artigos 2, dicotômica (sim/não)
- Primeira Carga viral e Carga viral atual – contínuas, artigo 1
- Carga viral HIV atual indetectável (<50 cópias/ml): artigos 2, dicotômica (sim/não)

6.3.4 Instrumentos

Questionário sócio-demográfico: um questionário estruturado e pré-codificado contendo questões referentes a aspectos sócio-demográficos, como idade, gênero, renda familiar, escolaridade, classe social, entre outras (ANEXO C).

Avaliação psiquiátrica:

Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): Trata-se de uma entrevista diagnóstica padronizada de curta duração, entre 15 e 30 minutos de aplicação, e é destinada à utilização na prática clínica e de pesquisa, e objetiva classificar os entrevistados de acordo com os critérios do DSM-IV e do CID-10. Com este instrumento se detecta a presença de episódio depressivo (atual e passado), episódio maníaco/hipomaníaco (atual e passado), distímia, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, agorafobia, fobia social, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático e risco de suicídio entre outros. A versão utilizada neste estudo foi a do MINI 5.0 em português, desenvolvida para utilização em cuidados primários e em ensaios clínicos e será utilizado apenas o módulo “A” que investiga o Episódio Depressivo Maior (ANEXO C)⁹¹.

Bateria testes neuropsicológicos e avaliação cognitiva:

Grooved Pegboard (mão dominante): avalia a destreza manual e é considerada uma medida de coordenação visuomotora complexa. A tarefa consiste em colocar, o mais rápido possível, pinos em buracos de uma prancha (*Grooved Pegboard Test, Lafayette Instrument Company, modelo n° 32025*).

Teste de Trilhas Coloridas 1 e 2: é utilizado para avaliar a velocidade de processamento da informação, atenção sustentada e atenção dividida⁹². O Teste utiliza círculos coloridos numerados e símbolos universais que exigem pouca produção ou conhecimento da linguagem.

Finger Tapping Test (mão não dominante): é considerado um dos testes mais utilizados para avaliar destreza manual e desempenho motor⁹³. Consiste de cinco tarefas de 10 segundos, com breve período de descanso entre as tarefas para cada mão (dar tapas em um aparelho e recordar o número de batidas). O escore para cada mão é a média para cada sete de cinco tarefas (ANEXO C).

Escala Internacional de Demência para HIV: trata-se de uma escala amplamente usada em diversos contextos internacionais, composta por três subtestes, os quais são destinados a avaliar funções como memória, concentração, velocidade motora, entre outras, já validada para o Brasil²² (ANEXO C).

Avaliação Cognitiva Montreal (MoCA): O MoCA é um instrumento de avaliação neurocognitiva breve desenvolvido para detectar déficit cognitivo leve em indivíduos que pontuam entre 24 e 30 no Mini Exame do Estado Mental. A validação da versão brasileira está sendo realizada por pesquisadores da UNIFESP (ANEXO C)⁷⁸.

Medida de Adesão aos TARV: Serão obtidas informações sobre a adesão ao tratamento antirretroviral prescrito e pela avaliação da aquisição de ARV, investigada pelo registro de retirada de ARV na Unidade de Dispensação Farmacêutica (UDF) nos últimos três meses (ANEXO C).

Revisão de prontuário do SAE: Dados clínicos relacionados à infecção pelo HIV, doenças prévias, níveis de CD4/CD8, carga viral do HIV e ao tratamento serão coletados nos prontuários do SAE (ANEXO C).

Questionário de autopercepção de perda cognitiva: Instrumentos usado para avaliar percepção do portador de HIV de perda cognitiva. Consta de três questões. A resposta afirmativa a uma das questões é interpretada como “percepção de perda cognitiva” (ANEXO C)

Escala instrumental para Atividades de Vida Diária: Escala preconizada pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos do Ministério de Saúde do Brasil, adaptada de Virtuoso Jr (2008) ⁹⁴. Consta de questões que tem como objetivo avaliar perda de habilidades para cumprir tarefas corriqueiras e grau de dependência do paciente. Conforme a pontuação, classifica o paciente como, independente, com dependência parcial ou com dependência total (ANEXO C).

6.4 Pessoal envolvido

A equipe envolvida será composta por quatro doutorandos e seis bolsistas de iniciação científica vinculados ao Programa de Pós Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas. Estes acadêmicos serão treinados para a aplicação dos questionários e instrumentos com supervisão de duas psicólogas. A análise dos testes neurocognitivos será realizada pelas psicólogas. A análise de dados e a produção dos artigos ficarão a cargo dos doutorandos.

6.5 Análise de dados

Os dados serão introduzidos no programa Epidata por dois digitadores independentes. As digitações serão analisadas pelo comando CHECK, que identificará possíveis inconstâncias nas informações. Para análise dos dados também serão utilizados os programas *Stata -12.0* e *SPSS 21.0 for Windows*.

A análise univariada será usada com a finalidade de se obter as frequências simples de todas as variáveis. Para variáveis contínuas serão obtidas as medidas de tendência e dispersão.

A análise bivariada será usada para testar a diferença entre as proporções, com o teste do qui-quadrado. Para testar as diferenças entre médias será empregado o teste t de Student. Para todos os testes, será considerado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Para estimar os efeitos independentes das variáveis estudadas sobre os desfechos, será utilizado regressão de Poisson. Para a entrada das variáveis nos modelos hierárquicos de análise multivariada, apenas as que apresentaram associação com o desfecho com $p < 0,2$ permanecerão na análise.

6.6 Aspectos éticos

Os participantes serão esclarecidos em relação ao estudo e somente participarão após terem assinado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A). Não haverá implicação do estudo sobre o atendimento prestado aos pacientes no ambulatório. Será garantida aos pacientes confidencialidade em relação a sua identidade e uso absolutamente restrito para fins da pesquisa científica proposta em cumprimento das Resoluções 196/96.

6.6.1 Riscos

Os riscos desta pesquisa que envolve aplicação de questionários e instrumentos para avaliação neurocognitiva e psiquiátrica são mínimos. Questões relacionadas à infecção pelo HIV, sexualidade, renda, avaliação de depressão e relacionamentos podem em algumas situações causar desconforto aos pacientes. Para enfrentar estes possíveis transtornos a equipe responsável pela coleta de dados será treinada e psicólogos estarão à disposição no trabalho de campo.

Outro possível risco é a perda de confidencialidade de dados referentes aos pacientes pelo manuseio dos prontuários. Com a finalidade de minimizar este risco, a equipe será orientada, e o manuseio aos prontuários ficará restrito a um pequeno número de pesquisadores comprometidos em manter o sigilo.

Resultados de exames laboratoriais necessários para a pesquisa serão extraídos dos prontuários, não haverá necessidade de coleta e manipulação de material biológico.

6.6.2 Benefícios

O principal benefício desta pesquisa será fornecer informações para o melhor entendimento dos distúrbios neurocognitivos e fatores a eles associados em pacientes portadores do vírus HIV. Estas informações ainda são escassas em nossa população de PVHA, conhecê-las é importante para um melhor manejo deste importante problema.

Outro benefício deste estudo será avaliar a adequação de instrumentos para medir transtornos neurocognitivos à nossa prática diária.

Pacientes que participarem do estudo e apresentarem diagnóstico de transtornos cognitivos, doenças psiquiátricas e não-adesão ao tratamento antirretroviral serão assistidos e encaminhados para avaliação e manejo apropriados.

6.7 Cronograma

ATIVIDADES	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Seleção e treinamento da equipe para aplicação questionário, testes e escalas	X	X	X															
Revisão bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Localização da amostra, aplicação dos questionários e aplicação dos testes neuropsicológicos				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Processamento e análise dos dados				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Produção Científica															X	X	X	X

*O número 1 refere-se ao mês de março de 2013.

6.8 Orçamento

O orçamento previsto para este projeto implica a aquisição dos testes neuropsicológicos e de aparelhos eletrônicos que viabilizem sua execução.

ORÇAMENTO	
Custeio	
Material de Consumo e Pessoal	
Especificação	Valor R\$
- Testes neuropsicológicos: TTC - Kit composto por: 1 Manual, 1 Bloco Protocolo de Registro (c/ 25 fls), 1 Bloco de Folha de Resposta – Forma 1 (c/ 25 fls) e 1 Bloco Folha de Resposta – Forma 2 (c/ 25 fls).	R\$158,00
- Testes neuropsicológicos: TTC-Bloco protocolo de registro 25 (R\$ 21,60, cada, 20 blocos)	R\$ 432,00
- Testes neuropsicológicos: TTC - Teste de trilhas coloridas - Bloco Folha de Resposta - Forma 1 (R\$26,40 cada, 20 blocos)	R\$ 428,00
- Testes neuropsicológicos: TTC - Teste de trilhas coloridas - Bloco Folha de Resposta - Forma 2 (R\$26,40 cada, 20 blocos)	R\$ 428,00
- Testes neuropsicológicos: Grooved Pegboard test	R\$1.880,00
- Cronômetro	R\$ 444,00
- Avaliação neuropsicológica e sociodemográfica (R\$30,00)	R\$ 15.600,00
Subtotal	R\$ 19.370,00
Material Permanente	
Especificação	
Equipamentos de informática	
- Tablets para aplicação de teste neuropsicológico (5 unidades)	R\$1.000,00
Subtotal	R\$ 5.000,00
TOTAL	R\$ 24.370,00

6.9 Divulgação dos resultados

Os resultados do estudo serão divulgados à comunidade científica por meio de produção de artigos sobre o tema, população participante e à comunidade em geral através da publicação dos resultados em meios de comunicação de massa.

7. REFERÊNCIAS

- 1 - UNAIDS. AIDS by the numbers 2015. Acessado em 31.05.2016. Disponível em: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_en.pdf.
- 2 - MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Boletim Epidemiológico - Aids e DST Ano IV nº 1 - da 01ª à 26ª semana epidemiológica. 1517-1159, 2015.
- 3 - LEVY, R.M.; BREDESEN, D.E.; ROSENBLUM, L.V. Neurological manifestation of acquired immune deficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature, *Journal of Neurosurgery*, Virginia, v. 62, p. 475-495, 1985.
- 4 - BERGER, J.R.; MOSKOWITZ, L.; FISCHL, M.; et al. Neurologic disease as the presenting manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Southern Medical Journal*, Birmingham, v. 80, p. 683-686, 1987.
- 5 - MACARTHUR, J.C.; HOOVER, D.R.; BACELLAR, H.; et al. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter aids cohort study. *Neurology*, New York, v. 43, p. 2245-2252, 1993.
- 6 - MACARTHUR, J.C.; BREW, J.B.; NATH, A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurology*, London, v. 4, p. 543-555, 2005.
- 7 - HEATON, R. K.; GRANT, I.; BUTTERS, N.; et al. The HNRC 500 neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV neurobehavioral research center. *Journal of the International Neuropsychological Society*, Cleveland, v. 1, p. 231-251, 1995.
- 8 - BERGER, J. R.; & ARENDT, G. HIV dementia: The role of the basal ganglia and dopaminergic systems. *Journal of Psychopharmacology*, United State, v. 14, p. 214-221, 2000.
- 9 - GRAY, F.; ADLE-BIASSETTE, H.; CHRETIEN, F., et al. Neuropathology and neurodegeneration in human immunodeficiency virus infection. Pathogenesis of HIV-Infection-induced lesions of the brain, correlations with HIV-associated disorders and modifications according to treatments. *Clinical Neuropathology*, Euro-CNS, v. 20, p. 146-155, 2001.
- 10 - LINDL, K.A.; MARKS, D.R.; KOLSON, D.L.; et al. Pathogenesis and Therapeutic opportunities. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, United State, v. 5, p. 294-309, 2010.
- 11 - ANTINORI, A.; ARENDT, G.; BECKER, J.; et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, New York, v. 69, p. 1789-1799, 2007.

- 12 – DORELL, L.; SNOW, M.H.; ONG, E.L. Mortality and survival trends in patients with AIDS in northbn east England from 1984-1992. *Journal Infectology*, New York, v. 30, p. 23-27, 1995.
- 13 – ROBERTSON, K.R.; SMURZYNSKI, M.; PARSONS, T.D.; et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS*, London, v. 21, p. 1915-1920, 2010.
- 14 – SIMIONI, S.; CAVASSINI, M.; ANNONI, J.M.; et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*, London, v. 24, p. 1243-1252, 2010.
- 15 – SACKTOR, N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of Neurovirology*, Houndmills v. 8, p. 115-21, 2002.
- 16 – PACHECO FILHO, J.R.; SANTOS, H.S. Estudos brasileiros sobre demência associada ao HIV. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, Rio de Janeiro, v. 20, p. 196-203, 2008.
- 17 – SKINNER, S.; ADEWALE, A.J.; DE BLOCK, L. C.; et al. Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy. *HIV Medicine*, England, v. 10, p. 246–252, 2009.
- 18 – JOSKA, A.J.; GOUSE, H.; PAUL, R.H.; et al. Does highly active antiretroviral therapy improve neurocognitive function? A systematic review. *Jornal of Neurology*, v. 16, p.101-114, 2010.
- 19 – WRIGHT, E.J.; GRUND, B.; ROBERTSON, K.; et al. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology*, New York, v. 75, p. 864-873, 2010.
- 20 – MORGAN, E.E.; WOODS, S.P.; SCOTT, J.C.; et al. Predictive validity of demographically adjusted normative standard for tee HIV Dementia Scale. *Journal of Clinical and Experimental Neurophysiology*, v. 30, p. 83-90, 2008.
- 21 – SACKTOR, N.C.; WONG, M.; NAKASUJJA, N.; et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*, London, v.19, p. 1367–1374, 2005.
- 22 – RODRIGUES, R.A.; OLIVEIRA, R.L.; GRINSZTEJN, B.; et al. Validity of the International HIV dementia scale in Brazil. *Arquives of Neuropsiquiatric*, São Paulo, v. 71, p. 376-379, 2013.
- 23 – BOTTIGGI, K. A.; CHANG, J. J.; SCHMITT, F. A. The HIV Dementia Scale: Predictive power in mild dementia and HAART. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 260, p. 11 – 15, 2007.

- 24 - VALCOUR, V.; CHALERMCHAI, T.; SAILASUTA, N.; et al. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *Journal of Infection Disease*, v. 206, p. 275–282, 2012.
- 25 – PRICE, R. W.; SPUDICH, S. S.; PETERSON, J.; et al. Evolving character of chronic central nervous system HIV infection. *Seminars in Neurology*, v.34, p. 7-13, 2014.
- 26 – EPSTEIN, L. G.; GENDELMAN, H. E.; Human immunodeficiency virus type 1 infection of the nervous system: pathogenetic mechanisms. *Annals of Neurology*, v. 33, p. 429-436, 1993.
- 27 - TRILLO-PAZOS, G.; DIAMANTUROS, A.; RISLOVE L.; et al. Detection of HIV-1 DNA in microglia/ macrophages, astrocytes and neurons isolated from brain tissue with HIV-1 encephalitis by laser capture microdissection. *Brain Pathology*, v. 13, p. 144–154, 2003.
- 28 – DREYER, E. B.; KAISER, P. K.; OFFERMANN, J. T.; et al. HIV-1 coat protein neurotoxicity prevented by calcium channel antagonists, *Science*, v. 248, n. 4953, p. 364–367, 1990.
- 29 – LEVI, G.; PATRIZIO, M.; BERNARDO A.; et al. Human immunodeficiency virus coat protein gp120 inhibits the beta-adrenergic regulation of astroglial and microglial functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 90, n. 04, p. 1541–1545, 1993.
- 30 – PATTON, H. K.; ZHOU, Z. H.; BUBIEN, J. K.; et al. Gp120-induced alterations of human astrocyte function: Na(+)/h(+) exchange, k(+) conductance, and glutamate flux. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, v. 279, p. 700-707, 2000.
- 31 - GENDELMAN, H. E.; GENIS, P.; JETT, M.; et al. An experimental model system for HIV-1-induced brain injury. *Advances in Neuroimmunology*, v. 4, n. 3, p. 189–193, 1994.
- 32 – JONES, M.; OLAFSON, K.; DEL BIGIO, M. R.; et al. Intraventricular injection of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) tat protein causes inflammation, gliosis, apoptosis, and ventricular enlargement. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, v. 57, n. 6, p. 563–570, 1998.
- 33 – BURDO, T. H.; ELLIS, R. J.; FOX, H. S. Osteopontin is increased in HIV-associated dementia. *Journal of Infection Disease*, v. 198, p. 715 – 722, 2008.
- 34 – LYONS, J. L.; UNO, H.; ANCUTA, P.; et al. Plasmas CD14 is a biomarker associated with impaired neurocognitive test performance in attention and learning domains in HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, v. 57, p. 371- 379, 2011.
- 35 – DAWES, S.; SUAREZ, P.; CASEY C.; et al. Variable patterns of neuropsychological performance in HIV-1 infection. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, v. 30, n. 6, p. 613-626, 2008.

- 36 – TOZZI, V.; BALESTRA, P.; LIBERSTONE, R.; et al. Cognitive function in treated HIV patients. *Neurobehav HIV Med*, v.2, p. 95–113, 2010.
- 37 – NAVIA, B.A.; JORDAN, B.D.; PRICE, R.W. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Annals of Neurology*, Boston, v. 19, p. 517-524, 1986.
- 38 – LESCURE, F.X.; OMLAND, L.H.; ENGSIG, F.N.; et al. Incidence and impact on mortality of severe neurocognitive disorders in persons with and without HIV infection: a Danish nationwide cohort study. *Clinical Infection Disease*, v. 52, p. 235-243, 2011.
- 39 – BHASKARAN, K.; MUSSINI, C.; ANTINORI, A.; et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Neurology*, Boston, v. 63, p.213–221, 2008.
- 40 – D'ARMINIO, M. A.; CINQUE, P.; MOCROFT, A.; et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Annals of Neurology*, Boston, v. 55, p. 320-322, 2004.
- 41 – HEATON, R. K.; FRANKLIN, D. RJr.; DEUTSCH, R.; et al. Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: the longitudinal CHARTER study, *Clinical of Infection Diseases*, v. 60, p. 473-480, 2015.
- 42 – CRUM-CIANFLONE, N. F.; MOORE, D. J.; LETENDRE, S.; et al. Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology*, New York, v.80, p. 371–379, 2013.
- 43 – BONNET, F.; AMIEVA, H.; MARQUANT, F.; et al. Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *AIDS*, London, v.27, p. 391-400, 2013.
- 44 – PUMPRADIT, W.; ANANWORANICH, J.; LOLAK, S; et al. Neurocognitive impairment and psychiatric comorbidity in well-controlled human immunodeficiency virus-infected Thais from the 2NN Cohort Study. *Journal of Neurovirology*, Houndmills, v.16, p.76-81, 2010.
- 45 – HEATON, R. K.; FRANKLIN, D. R.; ELLIS, R. J.; et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *Journal of Neurovirology*, Houndmills, v. 17, p. 3–16, 2011.
- 46 – TRONCOSO, F.; CONTERNO, L. O. Prevalence of neurocognitive disorders and depression in a Brazilian HIV population. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Brasilia, v. 48 , n. 4, p. 390-398, 2015.
- 47 – ARRAES, L. C. M. Distúrbio neurocognitivo associado ao HIV, utilizando a Escala Internacional de Demência por HIV, em Recife, PE. 2014. 75. Dissertação. Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, 2014.
- 48 – CYSIQUE, L.A.; LETENDRE, S. L.; AKE, C.; et al. Incidence and nature of cognitive decline over 1 year among HIV-infected former plasma donors in China. *AIDS*, London, v. 24, p. 983–990, 2010.

- 49 – CLIFFORD, D. B.; ANCES, B. M. HIV-associated neurocognitive disorder, *Lancet Infect Dis*, London, v.13, p. 976-986, 2013.
- 50 – MAKI, P. M.; RUBIN, L. H.; VALCOUR, V.; et al. Cognitive function in women with HIV: findings from the Women's Interagency HIV Study. *Neurology*, New York, v. 84, p. 231–240, 2015.
- 51 – MUÑOZ-MORENO, J. A.; FUMAZ, C. R.; FERRER, M. J.; et al. Nadir CD4 cell count predicts neurocognitive impairment in HIV-infected patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*, New York, v. 24, n. 10, p. 1301–1307, 2008.
- 52 – HEATON, R. K.; CLIFFORD, D. B.; FRANKLIN, D. R.; et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*, London, v.75, n.23, p. 2087–2096, 2010.
- 53 – NANCY, F.; CRUMCIANFLONE, M. D.; MOORE, D. J.; et al. Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *American Academy of Neurology*, v. 80, p. 371-379, 2013.
- 54 – SACKTORN, N.; NAKASUJAN, N.; SKOLASKY, R. L.; et al. HIV subtype D is associated with dementia, compared with subtype A, in immunosuppressed individuals at risk of cognitive impairment in Kampala, Uganda. *Clinical Infection Disease*, v. 49, p.780–786, 2009.
- 55 – DE ALMEIDA, S. M.; RIBEIRO, C. E.; PEREIRA, A. P.; et al. Neurocognitive impairment in HIV-1 clade C- versus B-infected individuals in Southern Brazil. *Journal Neurovirology*, Houndmills, v. 19, p. 550–556, 2013.
- 56 – SOARES, E. A. J.; MARTINEZ, A. M.; SOUZA, T. M.; et al. HIV-1 subtype C dissemination in southern Brazil. *AIDS*, London, v. 19, p. 81- 86, 2005.
- 57 – ROBERTSON, K.; LINER, J.; MEEKER, R. B. Antiretroviral neurotoxicity. *Journal of Neurovirology*, Houndmills. v. 18, p.388–399, 2012.
- 58 – MUKONZO, J. K.; OKWERA, A.; NAKASUJJA, N.; et al. Influence of efavirenz pharmacokinetics and pharmacogenetics on neuropsychological disorders in Ugandan HIV-positive patients with or without tuberculosis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*, v.13, p. 1 - 11, 2013.
- 59 – WANG, Z.; ZHENG, Y.; LIU, L.; et al. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorder in HIV-infected patients with a baseline CD4 count \leq 350 cells/ μ L in Shanghai, China. *BioScience Trends*, Tokio, v.7, p. 284-289, 2013.
- 60 – KAHARUZA, F. M.; BUNNELL, R.; MOSS, S.; et al. Depression and CD4 Cell Count Among Persons with HIV Infection in Uganda. *AIDS and Behaviour*, New York, v. 10, p. 105–111, 2006.

- 61 – CHERNER, M.; ELLIS, R. J.; LAZZARETTO, D.; et al. Effects of HIV-1 infection and aging on neurobehavioral functioning: preliminary findings. *AIDS*, London, v.18, p. 27-34, 2004.
- 62 – VALCOUR, V.; SHIKUMA, C.; SHIRAMIZU, B.; et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology*, New York, v. 63, p. 822–827, 2004.
- 63 – SACKTOR, N.; SKOLASKY, R.; SELNES, O. A.; et al. Neuropsychological test profile differences between young and old human immunodeficiency virus-positive individuals. *Journal of Neurovirology*, Houndmills, v. 13, p. 203-207, 2007.
- 64 – BECKER, J. T.; MARUCA, V.; KINGSLEY, L. A.; et al. Factors affecting brain structure in men with HIV disease in the post-HAART era. *Neuroradiology*, Europe, v. 54, p.113–121, 2012.
- 65 – ANCES, B. M.; ORTEGA, M.; VAIDA, F.; et al. Independent effects of HIV, aging, and HAART on brain volumetric measures. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, Hagerstown, v. 59, p. 469–477, 2012.
- 66 – MORGAN, E. E.; WOODS, S. P.; SMITH, C.; et al. Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Behaviur*, New York, v. 16, p. 2279–2285, 2012.
- 67 – SEIDER, T. R.; LUO, X.; GONGVATANA, A.; et al. Verbal memory declines more rapidly with age in HIV infected versus uninfected adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, London, v. 36, p. 356–367, 2014.
- 68 – VALCOUR, V.G.; SACKTOR, N.C.; PAUL, R. H.; et al. Insulin resistance is associated with cognition among HIV-1-infected patients: the Hawaii Aging With HIV cohort. *Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome*, v.43, p.405-410, 2006.
- 69 – BECKER, J. T.; KINGSLEY, L.; MULLEN, J.; et al. Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology*, New York, v.73, p. 1292-1299, 2009.
- 70 – DUFOUIL, C.; RICHERT, L.; THIÉBAUT, R.; et al. Diabetes and cognitive decline in a French cohort of patients infected with HIV-1, *Neurology*, New York, v. 85, p. 1065-1073, 2015.
- 71 – BUTTERS, N.; GRANT, I.; HAXBY, J.; et al. Assessment of aids-related cognitive changes: recommendations of the NIMH workshop on neuropsychological assessment approaches. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, London, v.12, p. 963–978, 1990.
- 72 – MOORE, D. J.; ROEDIGER, M. J.; EBERLY, L. E.; et al, Identification of an Abbreviated Test Battery for Detection of HIV-Associated Neurocognitive Impairment in an Early-Managed HIV-Infected Cohort. *PLOS ONE*, São Francisco, v. 7, p. 1-8, 2012.

73 – MUÑOZ-MORENO, J. A.; PRATS, A.; ÁLVAREZ, N. P.; et al. A Brief and Feasible Paper-Based Method to Screen for Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients: The NEU Screen. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v.63, p. 585-592, 2015.

74 – ZIPURSKY, A. R.; GOGOSLISHVILI, D.; RUEDA, S.; et al. Evaluation of Brief Screening Tools for Neurocognitive Impairment in HIV/AIDS. *AIDS*, London, v.27, p. 2385-2401, 2013.

75 – ROBERTSON, K. R.; LINER, J.; HEATON, R.; et al. Neuropsychological Assessment of HIV-Infected Populations in International Settings, *Neuropsycholrter*, v.19, p. 232-249, 2009.

76 – POWER, C.; SELNES, O. A.; GRIM, J. A.; et al. HIV dementia scale: a rapid screening test. *Journal of Acquired Immune Deficiency Human Retroviroses*, Philadelphia, v. 8, p.273– 278, 1995.

77 – HADDOW, L. J.; FLOYD, S.; COPAS, A.; et al. A systematic review of the screening accuracy of the HIV Dementia Scale and International HIV Dementia Scale. *PLoS One*, São Francisco, v.16, p. 1-14, 2013.

78 – NASREDDINE, Z. S.; PHILIPS, N. A.; BEDIRIAN, V.; et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of American Geriatric Society*, United State, v. 53, p .695–699, 2005.

79 – KOSKI, L.; BROUILLETTE, M. J.; LALONDE, R.; et al. Computerized testing augments pencil-and-paper task in measuring HIV-associated mild cognitive impairment. *HIV Medicine*, v. 12, p .472–480, 2011.

80 – OVERTON, E. T.; AZAD, T. D.; PARKER, N.; et al. The Alzheimer's disease-8 and the Montreal Cognitive Assessment as screening tools for neurocognitive impairment in HIV-infected persons. *Journal of Neurovirology*, Houndmills, v. 19, p.109–116, 2013.

81 – HASBUN, R.; ERASO, J.; RAMERIDDY, S.; et al. Screening for neurocognitive impairment in HIV individuals:the utility of the Montreal Cognitive Assessment Test. *Journal of AIDS Clinical Research*, v. 3, p. 186, 2012.

82 – JANSSEN, M. A. M.; BOSCH, M.; KOOPMANS, P. P.; et al. Validity of the Montreal Cognitive Assessment and the HIV Dementia Scale in the assessment of cognitive impairment in HIV-1 infected patients. *Journal of Neurovirology*, Houndmills, v. 21, p. 383–390, 2015.

83 – SCHOUTEN, J.; CINQUE, P.; GISSLEN, M.; et al. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS*, London, v.25, p. 561-575, 2011.

84 – DAL PAN, G. J.; MCARTHUR, J. H.; AYLWARD, E.; et al. Patterns of cerebral atrophy in HIV-1-infected individuals: results of a quantitative MRI analysis. *Neurology*, New York, v. 42, p. 2125 - 2130, 1992.

- 85 – HOLT, J. L.; KRAFT-TERRY, S. D.; CHANG, L. Neuroimaging studies of the aging HIV-1-infected brain. *Journal of Neurovirology*, Houndmills, v. 18, p. 291–302, 2012.
- 86 – ANCES, B. M.; BENZINGER, T. L.; CHRISTENSEN, J. J.; et al. 11C-PiB imaging of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorder. *Archives of Neurology*, v.69, p.72–77, 2012.
- 87 – CASTELO, J. M.; COURTNEY, M. G.; MELROSE, R. J.; et al. Putamen hypertrophy in nondemented patients with human immunodeficiency virus infection and cognitive compromise. *Archives of Neurology*, Chicago, v. 64, p. 1275-1280, 2007.
- 88 – ROC, A. C.; ANCES, B. M.; CHAWLA, S.; et al. Detection of human immunodeficiency virus induced inflammation and oxidative stress in lenticular nuclei with magnetic resonance spectroscopy despite antiretroviral therapy. *Archives of Neurology*, Chicago, v. 64, p. 1249-1252, 2007.
- 90 – CASSOL, E.; MISRA, V.; MORGELLO, S.; et al. Applications and Limitations of Inflammatory Biomarkers for Studies on Neurocognitive Impairment in HIV Infection. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, v. 8, p. 1087-1097, 2013.
- 91 - AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 22, p. 106-15, 2002.
- 92 - D'ELIA, L.F.; SATZ, P.; UCHIYAMA, C.L.; et al. (1996). Color Trails Test: Professional Manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- 93 - SCHATZ, P. Finger Tapping Test. In J. Kreutzer, J. DeLuca, B. Caplan (Eds.) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer Science, p. 1050-1051, 2011.
- 94 – SANTOS, L.R.; VIRTUOSO, J.S.J.R. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de atividades instrumentais da vida diária. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, v. 21, p. 290-296, 2008.

8 ARTIGO 1

Depression and diagnosis of neurocognitive impairment in HIV-positive patients

Manuscrito em Avaliação: *BRAZILIAN JOURNAL OF MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH*

Abstract

Neurocognitive impairment (NCI) is frequent in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV), secondary to the virus's compromise of the subcortical brain structures. Its manifestations range from asymptomatic impairment to dementia. In addition to cognitive impairment resulting from HIV infection, other factors such as depression are associated with the loss of cognitive functions. The aim of this study was to estimate the prevalence of NCI in HIV-positive patients in a city in southern Brazil and to establish possible associations with HIV-related and other risk factors. A cross-sectional study was conducted with HIV-positive outpatients in a specialized care service in the city of Pelotas, southern Brazil. Sociodemographic data and HIV-related information were collected, and all patients underwent psychiatric and neurocognitive evaluations. The prevalence of NCI among the 392 patients was 54.1% when tracked using the International HIV Dementia Scale (IHDS) and 36.2% when the IHDS was associated with a battery of complementary tests. Bivariate analysis suggested an association between NCI and gender, age, educational level, depression, current CD4 count and lowest CD4 count. The association with depression remained in the Poisson regression (PR = 1.96, 95% CI = 1.12 – 3.42). The prevalence of cognitive impairment in HIV-positive patients estimated in this study is in accordance with international and Brazilian data. Of the factors analyzed, depression showed the greatest evidence of association with neurocognitive loss. We

suggest the inclusion of instruments to evaluate depression in our services for patients with HIV and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Key Words: AIDS, Depression, Neurocognitive impairment.

Introduction

The human immunodeficiency virus (HIV) is neurovirulent (1, 2) and frequently causes brain impairment. Subcortical brain structures are the most affected, and these changes cause deficits in attention, learning, memory, information processing speed and problem-solving ability (2). According to norms established by the HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC), these HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) are classified into the following three conditions: asymptomatic neurocognitive impairment (ANI), mild neurocognitive disorders (MND) and HIV-associated dementia (HAD) (2).

Data on the prevalence of HAND vary greatly (4). Following the American Association of Neurology's creation of HIV-related cognitive impairment diagnostic criteria in 2007, studies have reported a prevalence of 30-60% (4-6). In Brazil, there are few data on the prevalence of these disorders (7).

One of the difficulties in establishing the true prevalence of HAND is the lack of user-friendly diagnostic tools for use in clinical practice (6,8). In an attempt to solve this problem, a screening instrument known as the International HIV Dementia Scale (IHDS) (9) was created to identify this neurocognitive impairment (NCI). It is a quick screening test that was developed and used in populations in the United States and Uganda, and it shows high sensitivity (80% for both populations) and a specificity of 57% and 55%, respectively, for a cut-off point of ≤ 10 on a scale ranging from 0 to 12 points. This scale was recently validated in Brazil by Rodrigues et al. (10), who found a sensitivity of 78.5% and a specificity of 80.8% when identifying HIV-related dementia. The prevalence of HAND in this validation study was 52.4%. In Troncoso et al.'s study (11) conducted in Marília, São Paulo, the prevalence of HAND when using the IHDS was 53.2%. Also in Brazil, in the city of Recife, Pernambuco, Arraes (12) diagnosed 67.3% of individuals with HAND when

using the IHDS with a cut-off of ≤ 11 and diagnosed 33.7% of individuals with HAND when using a cut-off of ≤ 10 .

The combination of multiple simple instruments to evaluate cognitive impairment has been proposed to increase sensitivity and specificity of HAND diagnosis. Skinner et al. (8) compared the performances of various neuropsychological tests, including the Color Trails and Grooved Pegboard tests. In Wright et al.'s (13) multicenter study, which included patients from Brazil, Australia, North America and Thailand, a battery of five tests was used for HAND diagnosis, which included the Grooved Pegboard, Finger Tapping, Color Trails A and B and Timed Gait tests. These tests are easy to perform and do not have language or cultural limitations.

Many factors have been associated with HAND, including the duration of HIV infection, lowest CD4 count and psychiatric disorders (14). Among these psychiatric disorders, depression is often diagnosed in patients with HIV or acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) (15), with prevalence of 12-66% (14-17). Studies conducted in Brazil have an estimated prevalence of 32-34% (16,18). Passo et al.'s study (16) conducted in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil, showed a high risk of suicide (34.1%).

The main objective of our study was to estimate the prevalence of cognitive impairment and associated factors in a city in southern Brazil using the IHDS, Grooved Pegboard Test, Color Trail Tests 1 and 2, Finger Tapping Test and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

Material and Methods

This was a cross-sectional study capturing data from HIV-positive patients aged 18 or over, diagnosed according to the Brazilian Ministry of Health protocols (19), who attended consultations in an HIV/AIDS Specialized Care Service (Serviço de Assistência Especializada - SAE) in the city of Pelotas, Southern Brazil in 2015. Patients with prior neurological illness and/or psychotic psychiatric disorders were excluded.

All patients attending the service were invited to participate in the study. Those who agreed to participate were asked to sign an informed consent form. The protocol has been approved by the UCPEL Ethics Committee. Participants answered a sociodemographic questionnaire and underwent psychiatric and neurocognitive evaluations. The MINI-International Neuropsychiatric Interview (MINI-Plus) was used for the psychiatric evaluation. This instrument, in its Brazilian Portuguese version, has been found to be useful for diagnosing psychiatric disorders in research and clinical practice (20). The neurocognitive evaluation included the following tools: Grooved Pegboard Test, Color Trail Tests 1 and 2, Finger Tapping Test, MoCA and the IHDS. A cut-off score of ten or less was used for the latter. All evaluations were performed at the SAE.

Clinical aspects were evaluated by analyzing laboratory tests and patients' medical record data. Information was collected on stage of HIV infection, use of antiretroviral therapy (ART), treatment time, diagnosis time, CD4 count, viral load values and comorbidities.

In Brazil, the only evaluation tool with a standardized measure for defining a cut-off is the IHDS. Therefore, the scores of the other tests (MoCA, Color Trails Test 1 and 2, Finger Tapping Test, Grooved Pegboard Test) were divided into quartiles, and in an attempt to obtain greater specificity, we defined individuals scoring in the upper quartile in at least

three of the five measures and who reached the IHDS cut-off as being positive for NCI. This defined the NCI outcome.

A descriptive analysis of sociodemographic and clinical data was conducted, and the frequency of each categorical variable and the mean and standard deviation for continuous variables was calculated. A bivariate analysis was performed considering the effect measures, and 95% confidence intervals and association tests were calculated. Hierarchical Poisson regression models were constructed using *Stata 12*.

The theoretical model assumes a hierarchy of levels in relation to the outcome, i.e., more distal variables determine NCI. In this study, the model was divided into two levels. The first level included gender, age, educational level and skin color; the second contained alcohol dependence, depression, social phobia, manic episodes, suicide risk, obsessive compulsive impairment, abuse of illicit drugs, years since diagnosis, being in the first ART regimen, withdrawal of ART in the last three months, initial viral load, current viral load, baseline CD4 count, recent CD4 count, and lowest CD4 count. The variables included in the model had a p-value of < 0.20 in the crude analysis, and variables whose p-value remained <0.05 after adjustment were retained in the analysis.

Results

A total of 434 patients were evaluated. Of these, 392 were selected for analysis. Of these patients, 55.4% were female, and their mean age was 42 ± 11.58 years (range 18-82 years). Seventy-six percent of patients had a mean educational level of less than 8 years (table 1). Regarding disease staging, 34.3% met the criteria for AIDS diagnosis, 7.2% had symptomatic infection and 58.5% had asymptomatic infection. A total of 89.3% were using ART, and of these patients, 74.0% had a viral load of < 50 copies, and 84.1% had a CD4

count above 200 cells/mm³. Forty-two patients were excluded because of a lack of data in their medical records, not having completed the test battery, or refusing to participate. The characteristics of these patients were similar to those of the analyzed sample.

The prevalence of NCI among the 392 patients was 54.1% when assessed using the IHDS and 36.2% when the IHDS was associated with a battery of complementary neurological evaluation tests.

Taking into account patients who screened positive on the IHDS and who were in the upper quartile in at least three tools in the neurocognitive test battery, the bivariate analysis showed an association with the following variables: gender ($p = 0.05$), age ($p < 0.001$), educational level ($p < 0.001$), depressive episode ($p = 0.05$), use of ART ($p = 0.04$), current CD4 count ($p = 0.02$), nadir CD4 count ($p = 0.03$). Data are presented in Table 2.

The regression showed that age, educational level and skin color remained associated with NCI in HIV/AIDS patients at level 1. Patients aged 52 or older were 4.85 times more likely (95% CI = 2.34 – 10.03) to develop neurocognitive disorders compared to patients under 34. Patients with a non-white skin color were 1.71 times more likely (95% CI = 1.04 – 2.83) to develop subcortical disorders. When the other variables were adjusted by the level 1 variables, only depressive episodes remained associated (PR = 1.96, 95% CI = 1.12 – 3.42), while the others lost associative strength. The use of efavirenz was not associated with NCI or depression.

Discussion

The prevalence of HAND in our study was 54.1% when assessed by the IHDS and 36.2% when an additional test battery was used, and the requirement for diagnosing NCI was increased. This prevalence is in agreement with Brazilian studies (11,12) that used

similar tools to diagnose HAND. In a prospective study (21) of 364 patients who underwent a full battery of neurocognitive tests, the prevalence of all forms of HAND ranged from 25-33% between 2007 and 2012. In our study, with a simple battery of five tests, the prevalence was similar. In another study (22) with a larger number of participants, in which patients with other comorbidities were not excluded, NCI was diagnosed in 58.5% of cases. In this study, symptomatic cognitive impairment was mainly associated with traditional risk factors associated with cognitive impairment in the general population and was not clearly associated with HIV-related factors. The factors associated with symptomatic cognitive impairment were depression, anxiety, low educational level and history of brain injury. In our study, bivariate analysis showed an association of cognitive impairment with low educational level. A recent study (23) monitoring HIV-positive patients on ART for 30 years confirms these findings, as there was no association between neurocognitive loss and factors related to HIV infection. However, depressive symptoms were common. Cognitive impairment in that study was also associated with traditional risk factors.

We found an increased prevalence of cognitive impairment with age. This finding is consistent with other studies (24,25). In general, age is an important factor in the onset of NCI, and it is not necessarily related to HIV infection. Wright et al.'s multicenter study (13) demonstrated an association between cognitive impairment and cardiovascular risk factors in patients with higher CD4 counts and found no associations with variables directly associated with HIV infection. These factors are age-related and have a higher prevalence in HIV-positive patients. In our study, we did not observe any association with cardiovascular impairment.

Among the factors directly related to HIV infection, patients who reached a historically lower CD4 count (nadir CD4), patients with a lower current CD4 count and the

use of ART were associated with cognitive impairment in the bivariate analysis. These associations have been noted in other studies (5,11,14,24). These associations did not remain in the multivariate analysis, which may be due to a lack of power in our study or to the strong association of depression with our outcome. This direct association with HIV-related factors was also not evident in a recent study with a large number of patients, in which traditional causes of neurocognitive loss showed stronger evidence of an association (22).

The presence of cognitive impairment in the HIV-positive patient population remains frequent despite the use of ART and the reduction of neurological complications from immunosuppression (5,6). This may be related to factors directly associated with HIV or to multiple causes that are also present in the general population (5,22,23). Diagnosing the extent to which these disorders are secondary to HIV infection (HAND), according to American Association of Neurology criteria (2007), is complex and requires tools that are difficult to apply in clinical practice (8). Sacktor (9) proposes the use of the IHDS as a useful tool for screening for HIV-related dementia. However, this same study notes several limitations of this tool; it is not useful for the diagnosis of mild cognitive impairment, it cannot be used to differentiate between varying degrees of HIV compromise, the effect of depression on the performance of this tool has not yet been determined and, mainly, it has a specificity of 55-57%. A recent systematic review (26) evaluating the accuracy of the IHDS estimated a specificity of 55% and a sensitivity of 74% for the diagnosis of severe HAND and a sensitivity of 64% and a specificity of 66% for the diagnosis of all forms of symptomatic HAND. This review suggests that this tool does not have an acceptable level of accuracy for HAND diagnosis and should not be used separately to distinguish between the different etiologies of cognitive impairment. In our study, in agreement with other studies (16,17,22,24,27,28), depression was strongly associated with cognitive impairment

and thus can be an important confounding factor in the diagnosis of HAND when using tools such as the IHDS. When evaluating our patients, the diagnosis of HIV-related NCI may be overestimated if this factor is not considered.

The identification of patients with depression is also important because of its association with more severe immunodeficiency, lower CD4 count, higher viral loads and more rapid disease progression. Greater decline in CD4 count was associated with depression in males with HIV in a study using an American cohort (28). In a study (15) conducted among 1 017 women in Uganda, where the prevalence of depressive symptoms was 47%, the association of a CD4 count of <50 and depression was evident. In another prospective study (29) with a four-year follow-up period, depression was associated with the evolution of CD4 count and viral load. Patients with depression had worse viral load control.

To identify psychiatric disorders, including depression, a useful tool used in this study was the MINI-Plus. The biometric characteristics of the MINI-Plus make this tool a good choice for use in daily clinical practice, partially due to its short time requirement (20-30 minutes). The Portuguese version of MINI version 5.0 is convenient for use in Brazil (20).

Study limitations include a moderate sample size, which limits the power to detect associations, a modest test battery and the lack of local reference norms in Brazil. However, the modest battery could be considered a virtue. Use five instruments of easy and fast application and detect prevalence similar to studies using other more expensive and difficult to apply batteries could be considered an advantage in Public Health.

In conclusion, we can confirm a high prevalence of cognitive disorders in HIV-positive patients; several factors are associated with these disorders. HAND diagnosis is difficult in daily clinical routines, and depression in these patients is associated with impairment in tests evaluating cognitive impairment. The incorporation of easily applied

neurocognitive evaluation tools that are complementary to the IHDS and, just as importantly, the use of diagnostic and screening tools evaluating depression in HIV/AIDS patients should be encouraged in daily clinical practice. New studies are necessary to identify HIV-positive patients who would genuinely benefit from tests to identify HAND.

References

1. McArthur JC, Haughey N, Gartner S, Conant K, Pardo C, Nath A, et al. Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease. *J Neurovirol* 2003; 9:205-221.
2. Heaton RK, Grant I, Butters N, White DA, Kirson D, Atkinson JH, et al. The HNRC 500 neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV neurobehavioral research center. *J Int Neuropsychol Soc*. 1995; 1: 231–251.
3. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Clifford DB, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69: 1789–1799.
4. Schouten J, Cinque P, Gisslen M, Reiss P, Portegies P. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS* 2011; 25: 561–575.
5. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol* 2011; 17:3-16.
6. Robertson K, Liner J, Heaton R. Neuropsychological assessment of HIV-infected populations in international settings. *Neuropsychol Rev* 2009; 19:232-249.
7. Pacheco Filho JR, Santos HS. Estudos brasileiros sobre demência associada ao HIV. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis* 2008; 20:196-203.
8. Skinner S, Adewale AJ, DeBlock L, Gill MJ, Power C. Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 2009; 10: 246-252.
9. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005; 19:1367-1374.
10. Rodrigues RA, Oliveira RL, Grinsztejn B, Silva MT. Validity of the International HIV dementia scale in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71: 376-379.
11. Troncoso F, Conterno LO. Prevalence of neurocognitive disorders and depression in a Brazilian HIV population. *Ver Soc Bras Med Trop* 2015; 48: 390-398.
12. Arraes LCM. Distúrbio neurocognitivo associado ao HIV, utilizando a Escala Internacional de Demência por HIV, em Recife, PE (Master's thesis). Recife: Universidade Federal de Pernambuco, UFPE; 2014.

13. Wright EJ, Grund B, Robertson K, Brew BJ, Roediger M, Bain MP, et al. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology* 2010; 75: 864-873.
14. McCombe JA, Vivithanaporn P, Gill MJ, Power C. Predictors of symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders in universal health care. *HIV Med* 2013; 14:99-10.
15. Kaharuzza FM, Bunnell R, Moss S, Purcell DW, Bikaako-Kajura W, Wamai N, et al. Depression and CD4 Cell Count Among Persons with HIV Infection in Uganda. *AIDS and Behavior* 2006; 10: 105-111.
16. 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; 34:162-167.
17. Hinkin CH, Castellon SA, Atkinson JH, Goodkin K. Neuropsychiatric aspects of HIV infection among older adults. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:44-52.
18. Passos SM, Souza LD, Spessato BC. High prevalence of suicide risk in people living with HIV: who is at higher risk? *AIDS Care* 2014; 26:1379-1382.
19. Ministério da Saúde do Brasil, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, *Manual Técnico para o diagnóstico da Infecção pelo HIV*; 2013.
20. Amorim, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric. *Rev. Bras. Psiquiatr* 2000; 22:106-115.
21. Sacktor N, Skolasky RL, Seaberg E, Munro C, Becker JT, Martin E, et al. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 2016; 86:334-340.
22. Bonnet F, Amieva H, Marquant F, Bernard C, Bruyand M, Dauchy FA, et al. Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *AIDS* 2013; 27:391-400
23. Heikinheimo T, Poutiainen E, Salonen O, Elovaara I, Ristola M. Three-decade neurological and neurocognitive follow-up of HIV-1-infected patients on best-available antiretroviral therapy in Finland. *BMJ Open* 2015; 5: 1-7.
24. Cross S, Önen N, Gase A, Overton ET, Ances BM. Identifying risk factors for HIV-associated neurocognitive disorders using the international HIV dementia scale. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8: 1114–1122.
25. Becker JT, Lopez OL, Dew MA, Aizenstein HJ. Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS* 2004; 18: 11-18.

26. 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* 2013; 16: 1-14.
27. Bragança M, Palha A. Depression and neurocognitive performance in Portuguese patients infected with HIV. *AIDS Behav* 2011; 15:1879-1887.
28. Lyketsos CG, Hoover DR, Guccione M, Senterfitt W, Dew MA, Wesch J, et al. Depressive symptoms as predictors of medical outcomes in HIV infection. Multicenter AIDS Cohort Study. *JAMA* 1993;270:2563-2567.
29. Ironson G, O'Leirigh C, Kumar M, Kaplan L, Balbin E, Kelsch CB, et al. Psychosocial and Neurohormonal Predictors of HIV Disease Progression (CD4 Cells and Viral Load): A 4 Year Prospective Study. *AIDS Behav* 2015; 19: 1388-1397.

Table 1: Clinical and epidemiological patients' characteristics.

Characteristics (total sample: 392)	Value	Percentage
Age (years)		
Mean (SD)	42.8	11.6
Minimum-Maximum Age	18-82	
≥50 years of age	114	29.0
Gender		
Female	217	55.4
Race /color		
Caucasian/White	240	61.2
Black	89	22.8
Other	63	16.0
Education (years)		
0	10	2.5
1-4	79	20.2
5-7	209	53.3
≥8	94	24.0
Comorbidities		
Diabetes	31	7.9
Dislipidemia	104	26.5
Hypertension	92	23.4
Time since diagnosis of HIV infection (years)		
<3	113	28.8
03-07	135	34.4
≥8	144	36.8
On HAART	350	89.3
Most recent CD4(cell/mm³)		
≤ 200	56	14.4
201-350	58	14.8
350-500	74	18.8
>500	204	52.0
Nadir CD4 (cell/ mm³)		
≤ 200	149	38
200-350	118	30.2
350-500	74	18.9
>500	51	13
Most recent VL (copies/ml)		
≤50	254	64.7
51- 1000	47	12
1001-99 999	66	17
>100 000	25	6.3

SD: standard deviation; HIV: human immunodeficiencyvirus; HAART: highly active antirretroviral therapy; CD4: cluster of differentiation 4 (CD4+ T lymphocyte count); VL: viral load (plasmatic viral load of HIV)

Table2: Patients' characteristics according to cognitive performance. Bivariate analysis. Regression crude analysis

Characteristics	Neurocognitive impairment		Crude model	
	YES n=142	NO n= 250	PR (95%)	^a p
	n (%)	n (%)		
Age(years)*				
≤ 34	20 (18.9)	80 (81.1)	1	
35-43	36 (34.3)	69 (65.7)	1.82 (1.01-3.31)	0.05
44-51	39 (41.5)	55 (58.5)	3.04 (1.58-5.86)	0.001
≥52	47 (54.0)	46 (46.0)	4.85 (2.32-10.03)	< 0.001
Gender*				
Female	90 (41.6)	127 (58.4)	1	
Male	52 (30)	123 (70)	1.25 (1.01-2.12)	0.05
Education (years)*				
0-7	121 (40.6)	177 (59.4)	6.72 (3.98-11.32)	<0.001
≥ 8	21 (22.3)	73 (77.7)	1	
Race/color*				
Caucasian/White	74 (30.4)	166 (69.6)	1	0.05
No White	68 (44.7)	84 (55.3)	1.71 (1.04-2.83)	
Depression*				
Yes	44 (46.3)	51 (53.7)	1.77 (1.11-1.34)	0.05
No	98 (33.1)	199 (66.7)	1	
Time since diagnosis of HIV Infection (years)				
<3	33 (29.2)	80 (70.8)	1	
3 – 8	55 (41.0)	80 (59.0)	0.64 (0.32-1.32)	0.21
>8	54 (37.5)	90 (62.5)	1.15(0.63-2.07)	0.65
HAART*				
Yes	132 (37.7)	218 (62.3)	1	
No	10 (23.8)	32 (76.2)	1.12 (1.02-1.89)	0.04
	Mean (SD)	Mean (SD)		^a p
First VL(log)	4.11 (1.12)	4.12 (0.97)	1.24 (0.88-1.03)	0.27
Current VL (log)	2.45 (1.22)	2.25 (1.07)	0.94 (0.97-1.03)	0.41
Current CD4 (cell/mm ³) ^{&}	500 (296)	573 (328)	0.98 (0.97-0.99)	0.04
Nadir CD4 (cell/mm ³) ^{&}	266 (196)	313 (225)	0.97 (0.96-0.98)	0.03

CD4: cluster of differentiation 4; VL: viral load; SD: standard deviation; HAART: highly active antiretroviral therapy, HIV: human immunodeficiency virus, log: logarithm, * $\chi^2 p \leq 0,05$, [&] t test $p \leq 0,05$, ^ap values (crude model-Poisson)

9 ARTIGO 2

Aging, neurocognitive impairment and adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected individuals.

Manuscrito em avaliação: *BRAZILIAN JOURNAL OF INFECTION DISEASE*

Abstract

Background/Objective: There is an increased prevalence of older human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults secondary to the success of antiretroviral therapy (ART), which improves prognosis and life expectancy, and the higher number of new infections among older individuals. The main objective of the present study was to compare the characteristics of older HIV patients with those of younger patients.

Materials and methods: We performed a cross-sectional study with HIV-infected patients from the Specialized Assistance Service (Serviço de Assistência Especializada - SAE) for HIV/AIDS in the city of Pelotas, South Brazil. Sociodemographic data related to HIV infection and treatment were collected. All participants submitted to psychiatric and neurocognitive analyses, and their adherence to therapy was evaluated.

Results: A total of 392 patients participated in the study, among which 114 were aged 50 years and above. Characteristics with significant differences between the older and younger HIV-infected patients included skin color, comorbidities, duration of use of and adherence to ART, currently undetectable viral load, and cognitive disorders. Compared with younger patients, older patients were at a higher risk of exhibiting cognitive disorders [OR 2.28 (95 % CI 1.35-3.82, $p = 0.002$)] and showed increased adherence to ART [OR 3.11 (95 % CI 1.67-5.79, $p < 0.001$)].

Conclusions: The prevalence of neurocognitive impairment remained high in HIV-infected patients despite ART. In the present study, the prevalence of these disorders was significantly higher in patients aged 50 years and above, most likely due to aging, HIV

infection and a possible synergy between both of the above factors. Despite this higher prevalence, older patients exhibited higher adherence to ART and better control of their HIV viral loads.

Keywords: Aging, HIV, ART, Neurocognitive Disorders, Adherence.

Introduction

With the advent of antiretroviral therapy (ART), the prognosis of human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals dramatically changed. The evolution of this therapy into less complex regimens that are safer, easier to administer and have less side effects allows viral replication to be controlled indefinitely in most patients.^{1,2} Despite the success of ART and the reduction in HIV-related opportunistic diseases, HIV-infected individuals exhibit an increase in non-AIDS-defining illnesses that are typically related to aging, such as cardiovascular diseases, dyslipidemia, diabetes mellitus, cancer, liver diseases, renal diseases, bone alterations and neurocognitive impairment.^{3,4} The process of aging among HIV-infected patients is more accelerated than among non-HIV-infected patients, with subjects aged 50 years and above considered elderly.⁴⁻⁷ Several factors have been associated with the above-mentioned aging process, including chronic HIV infection, ART side effects, and accelerated aging of the immune system.⁸⁻¹⁰

The prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) has not changed despite ART.¹¹⁻¹² The contribution of aging to the persistence of HAND has driven growing interest in patients using ART. Several studies have shown a higher prevalence of cognitive disorders among older HIV-infected patients compared to younger patients using ART.¹³⁻¹⁶

There has been an increase in the population of older HIV-infected adults due to the increased number of new HIV infections at more advanced ages and the chronic nature of the infection with an increased life expectancy.^{17,18} Further studies are needed to better understand this population. Thus, the main objective of the present study was to compare the characteristics of older HIV-infected patients with those of younger patients, especially with regard to HAND and adherence to ART.

Materials and methods

This study was a cross-sectional study that recruited adult HIV-infected individuals diagnosed according to the protocol of the Health Ministry who were seen at a Specialized Assistance Service (Serviço de Assistência Especializada - SAE) for HIV/AIDS in the city of Pelotas, South Brazil, in 2015. Patients with a previous neurological disease and/or psychotic disorder were excluded from the study.

All patients seen at the service were invited to participate in the study, and those who agreed to participate signed the informed consent form. The present study was approved by the Ethics Committee and was submitted via the Brazil Platform. Participants answered a sociodemographic questionnaire and underwent psychiatric and neurocognitive assessments. The instrument used for psychiatric evaluation was the International Neuropsychiatric Interview (MINI – Plus). The neurocognitive assessment was performed using the following instruments: Grooved Pegboard Test, Color Trails Test (CTT) parts 1 and 2, Finger Tapping Test, Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and International HIV Dementia Scale (IHDS). The cut-off point for the latter was a score of 10 or less. All evaluations were performed within the SAE premises.

Clinical aspects were evaluated using laboratory exams and data from the patients' records. Information was collected regarding the stage of HIV infection, use of ART, duration of treatment, time of diagnosis, CD4 counts and viral load, and comorbidities. The HIV viral load was considered undetectable when it was < 50 copies/ml.

Adherence to ART was measured by self-reporting and the filling of prescriptions at the pharmacy over the previous three months. Patients who reported to have not forgotten a single dose of medication in the past three days and who regularly filled the ART

prescription at the SAE pharmacy over the past three months were considered to be adherent to therapy.

Because in our *métier* there are no standardized measures that determine a cut-off point for each neurocognitive assessment instrument (except for the IHDS, which has an established cutoff point for Brazil), the scores of the remaining tests (MoCA, CTT-1 and CTT-2, Finger Tapping Test, and Grooved Pegboard Test) were distributed into quartiles. To obtain higher specificity, individuals who scored in the upper quartile in at least three of the five measures and who reached the IHDS cut-off point were considered positive for neurocognitive disorders. Thus, the neurocognitive disorder outcome was determined.

Evidence of cognitive disorders was also evaluated by the Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scale as standardized by the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for the Management of HIV Infection in Adults of the Brazilian Health Ministry.

Sociodemographic and clinical data were subjected to descriptive analysis by calculating the frequency of each categorical variable and the means and standard deviations of continuous variables among patients aged 50 years and above compared to those aged below 50 years.

Multiple logistic regression was used to analyze the independent association of age with neurocognitive disorders. Prespecified factors of interest (age, gender, race/ethnicity, education level and cumulative years on antiretroviral therapy) along with factors with a p value ≤ 0.2 in univariate models were included in the multivariate model. Analyses were conducted using SPSS software (version 21)

A possible independent association of age and adherence to ART was analyzed by multiple logistic regression.

Results

A total of 392 patients participated in the study, among which 114 were aged 50 years and older. The mean age of the older patients was 57 years and the range was from 50 to 82 years.

Table 1 and 2 shows a comparison of the characteristics of the older and younger patients. Characteristics with significant differences included skin color, comorbidities (diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia), use of ART, adherence to ART, duration of ART, currently undetectable viral load, and cognitive disorders according to the IHDS and the combination of the IHDS with the other tests. Older patients exhibited a higher prevalence of diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia. The use of ART was higher among patients aged 50 years and older, as was the time of ART and the ratio of patients with undetectable viral loads.

There was no difference in the prevalence of depression among the patient groups. The prevalence of neurocognitive disorders according to the IHDS and the combination of the IHDS and the other instruments was significantly higher in the older patients. The education level was similar in both patient groups.

The association of an age ≥ 50 years with neurocognitive disorders remained significant after adjusting for gender, skin color, education level, current CD4, CD4 nadir and duration of ART [OR 2.28 (95 % CI 1.35-3.82, $p = 0.002$)].

Considering patients using ART, adherence to treatment was significantly higher among the older patients. This association remained significant after adjusting for gender, education level, nadir CD4, duration of treatment, depression, and the presence of neurocognitive disorders [OR 3.11 (95 % CI 1.67-5.79, $p < 0.001$)].

Discussion

Despite the dramatic reduction in AIDS-related neurological problems post-ART, neurocognitive disorders are still present in HIV-infected patients. These disorders still comprise a significant problem in the management of these patients. Several factors have been associated with cognitive impairment, including advanced age, lower education level, cardiovascular risk factors, CD4 nadir, most recent CD4 count and viral load.^{11,15,19-23}

HIV itself frequently causes encephalopathy. Specific subcortical structures are the most affected and promote neurocognitive disorders, including deficits in attention, learning, memory, information processing speed and problem solving skills.²⁴ In 2007, the HAND criteria were revised and classified into three conditions: asymptomatic neurocognitive impairment (ANI), mild neurocognitive disorder (MND), and HIV-associated dementia (HAD) known as the Frascati criteria.²⁵ Some studies have suggested that advanced age is associated with a higher prevalence of HAD. In the study by Valcouret al.²⁶ that compared patients older than 50 years of age with younger patients, the risk of developing HAD was increased by 3.26 (1.32 to 8.07) - fold in older patients compared to younger patients after adjusting for education level, race, drug addiction, use of ART, viral load and CD4 count. In the present study, the risk of exhibiting cognitive disorders was increased by 2.28 (1.35 to 3.82)-fold in older HIV-infected patients compared to younger patients. The instruments used in the present study primarily allowed for the evaluation of the impairment of cognitive functions of the subcortical structures.

In addition to cognitive changes due to HIV infection, older patients have a higher risk of exhibiting neurocognitive disorders for causes traditionally associated with aging. Cognitive functions become impaired with aging, and advanced age is an important risk factor for most of the neurodegenerative disorders that result in dementia. The worst

cognitive losses and neurological changes in older individuals living with HIV result from physiopathological mechanisms due to HIV infection of the nervous system, aging-related factors²⁷⁻²⁹ and a synergistic interaction between HIV and aging,^{30,31} as shown in recent longitudinal studies. The study by Seideret al.³⁰ suggested that older patients with HIV exhibited a significant decline in memory functions. HIV-infected patients aged 50 and 60 years exhibited a cognitive performance similar to that of HIV-negative individuals aged 70 and 80 years, respectively. The present study showed an increased prevalence of cognitive disorders in HIV-infected patients, which is in agreement with the literature¹¹⁻¹². Furthermore, a higher prevalence of these disorders was found in HIV-infected patients aged 50 years and above compared to younger HIV-infected adults, a result that is also in agreement with other published studies.¹³⁻¹⁶

A multicenter study by E. J. Wright et al.³² found an association between cognitive disorders and cardiovascular risk factors among patients with high CD4 counts and no associations with variables directly associated with HIV infection. These factors are age-related and have a higher prevalence among HIV-infected patients. In the present study, older patients exhibited a higher prevalence of comorbidities directly associated with the risk of cardiovascular disease (diabetes mellitus, dyslipidemia and hypertension). However, there was no association between cognitive disorders and comorbidities among older HIV-infected patients.

Despite the higher prevalence of neurocognitive disorders, in the present study, adherence to ART was higher in older patients than in younger patients. These patients used ART longer and had a higher prevalence of undetectable viral loads, which is consistent with better adherence. The above-mentioned higher prevalence of adherence among older HIV-infected patients is in agreement with several studies, suggesting that older HIV-infected patients tended to adhere more promptly to treatment than younger

patients.³³⁻³⁶ A recent meta-analysis³⁶ showing that older HIV-infected patients exhibit a lower risk of non-adherence reinforces this finding. Older patients generally exhibit a higher prevalence of factors associated with non-adherence; however, paradoxically older patients with HIV are more likely to adhere to treatment. Perhaps these patients have been able to maintain ART for a longer period of time due to different factors, such as higher tolerability, and thus have a higher chance of aging without complications resulting from severe immunodeficiency that are responsible for higher short-term mortality. New prospective studies are necessary to evaluate whether this adherence to treatment will remain in HIV-infected patients who initiate ART at ages above 50 years.

Among psychiatric disorders, depression is frequently diagnosed in HIV/AIDS patients, with a prevalence ranging between 12% and 66%.^{19,37-42} In Brazil, studies estimate a prevalence between 32% and 34%.^{19,39} The study by Passos et al. in the city of Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, evidenced a high risk of suicide (34.1 %).⁴⁰ Notably, our study found an increased prevalence of depression both in the older and younger patients, with no significant difference in the prevalence ratio between groups. Published studies comparing the prevalence of depression among older and younger HIV-infected patients have reported varying results.^{41,42}

The present study has some limitations. First, the sample of patients aged 50 years and older was small, which reduced the power of the present study to detect possible associations of cognitive impairment with factors present among the older patients. Second, the instruments for measuring cognitive disorders are not yet fully validated in Brazil, with the exception of the IHDS.⁴³ However, the prevalence found in our study was in agreement with the prevalence reported in other studies.^{19,21,32} Another limitation lies in the evaluation of adherence to treatment, where self-reporting may overestimate the prevalence of adhering patients. Finally, the finding that a portion of the patients in the

present study initiated treatment at a younger age might have introduced selection bias; for example, these patients might be more adherent because they survived the infection and were more adapted to therapy compared to non-adhering patients who had no chance of aging.

The population of HIV-infected individuals is aging. Therefore, studies aimed at understanding the behavior of HIV infection in this population are necessary. Most of the results published to date have been obtained from studies in countries with higher incomes where the characteristics of the older patient population differ from those of the Brazilian population. The present study aimed to describe the characteristics of the patient population aged 50 years and older in a sample from South Brazil. Our results were similar to those from other international studies with respect to cognitive disorders and adherence to treatment^{14,15,36}. Prospective studies with a higher number of HIV-infected individuals at an advanced age in Brazil are needed to better understand the characteristics of this population and will allow for improved management of these patients. Furthermore, the easily applicable instruments for the diagnosis of HAND need to be validated for Brazil to provide a more uniform diagnosis method and evaluation of factors related to these disorders in our country.

References

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New Engl J Med.* 1998; 338: 853-60.
2. May M, Gompels M, Delpech V, et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *Brit Med J.* 2011; 343: 1-11.
3. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS.* 2013; 27: 181-9.
4. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med.* 2011; 62: 141-55.
5. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1120-6.
6. 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: 247-55.
7. Cohen RA, Seider TR, Navia B. HIV effects on age-associated neurocognitive dysfunction: premature cognitive aging or neurodegenerative disease? *Alzheimers Res Ther.* 2015, 7(37):2-10
8. Cañizares S, Cherner M, Ellis RJ. HIV and aging: effects on the central nervous system *Semin Neurol.* 2014, 34(1):27-34
9. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA* 2013; 309: 1397-405.
10. Van Baarle D, Tsegaye A, Miedema F, Akbar A. Significance of senescence for virus-specific memory T cell responses: rapid ageing during chronic stimulation of the immune system. *ImmunolLett.* 2005; 97:19-29.
11. Sacktor N, McDermott MP, Marder K, et al. HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *J Neurovirol.* 2002; 8: 136-142.
12. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS.* 2007; 21:1915 - 21.

13. Brew BJ. Evidence for a change in aids dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of aids dementia complex. *AIDS*. 2004; 18:75-78.
14. Valcour V, Paul R. HIV infection and dementia in older adults. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:1449-54.
15. Becker JT, Lopez OL, Dew MA, Aizenstein HJ. Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS*. 2004; 18:11-18.
16. Wendelken LA, Valcour V. Impact of HIV and aging on neuropsychological function. *J Neurovirol*. 2012; 18: 256-63.
17. Stoff DM, Khalsa JH, Monjan A, Portegies P. Introduction: HIV/AIDS and Aging. *AIDS*. 2004; 18: 1-2.
18. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. The Gap Report.http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf (Accessed on April 29, 2016).
19. Troncoso FT, Conterno LO. Prevalence of neurocognitive disorders and depression in a Brazilian HIV population. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48: 390-98.
20. Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol*. 2008; 63: 213-21.
21. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010; 75: 2087-96.
22. Yakasai AM, Gudaji MJ, Muhammad H, et al. Prevalence and Correlates of HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND) in Northwestern Nigeria. *Neurol Res Int*. 2015; 1-9.
23. McCombe JA, Vivithanaporn P, Gill MJ, Power C. Predictors of symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders in universal health care. *HIV Med*. 2013; 14:99-10.
24. McArthur JC, Haughey N, Gartner S, et al. Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease. *J Neurovirol*. 2003; 9:205-21.
25. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007; 69: 1789-99.
26. Valcour V, Shikuma C, Watters M, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals. The hawaii aging with HIV-1 cohort. *Neurology*. 2004; 63: 822-7.

27. Sacktor N, Skolasky R, Selnes OA, et al. Neuropsychological test profile differences between young and old human immunodeficiency virus-positive individuals. *J Neurovirol.* 2007; 13: 203-9.
28. Becker JT, Maruca V, Kingsley LA, et al. Factors affecting brain structure in men with HIV disease in the post-HAART era. *Neuroradiology.* 2012; 54: 113-21.
29. Ances BM, Ortega M, Vaida F, Heaps J, Paul R. Independent effects of HIV, aging, and HAART on brain volumetric measures. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012; 59: 469-77.
30. Seider TR, Luo X, Gongvatana A, et al. Verbal memory declines more rapidly with age in HIV infected versus uninfected adults. *J ClinExpNeuropsychol.* 2014; 36: 356-67.
31. Morgan EE, Woods SP, Smith C, Weber E, Scott JC, Grant I. Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) *AIDS Behav.* 2012; 16: 2279–85.
32. Wright EJ, Grund B, Robertson K, et al. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology.* 2010; 75: 864-73.
33. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000; 133: 21-30.
34. Barclay TR, Hinkin CH, Castellon SA, et al. Age-associated predictors of medication adherence in HIV-positive adults: health beliefs, self-efficacy, and neurocognitive status. *Health Psychol.* 2007; 26: 40-9.
35. Holodniy M, Hornberger J, Rapoport D, et al. Relationship between antiretroviral prescribing patterns and treatment guidelines in treatment-naive HIV-1-infected US veterans (1992–2004). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 44: 20-9.
36. Ghidei L, Simone MJ, Salow MJ, et al. Aging, Antiretrovirals, and Adherence: a meta analysis of adherence among older HIV-Infected Individuals. *Drugs Aging.* 2013; 30: 809-19.
37. Bragança M, Palha A. Depression and neurocognitive performance in Portuguese patients infected with HIV. *AIDS Behav.* 2011; 15:1879-87.
38. Kaharuza FM, Bunnell R, Moss S, et al. Depression and CD4 Cell Count Among Persons with HIV Infection in Uganda. *AIDS Behav.* 2006; 10: 105 – 11.
39. Silveira MP, 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; 34:162-7.

40. Passos SM, Souza LD, Spessato BC. High prevalence of suicide risk in people living with HIV: who is at higher risk? *AIDS Care*. 2014; 26: 1379-82.
41. Hinkin CH, Castellon SA, Atkinson JH, Goodkin K. Neuropsychiatric aspects of HIV infection among older adults. *J ClinEpidemiol*. 2001; 54: 44-52.
42. Eller LS, Rivero-Mendez M, Voss J, et al. Depressive Symptoms, self-esteem, HIV symptom management self-efficacy and self-compassion in people living with HIV. *AIDS Care*. 2014; 26: 795-803.
43. Rodrigues RA, Oliveira RL, Grinsztejn B, Silva MT. Validity of the International HIV dementia scale in Brazil. *ArqNeuropsiquiatr*. 2013; 71: 376-79.

Table 1: Characteristics of HIV-infected patients aged <50 years and ≥ 50 years

Characteristics	< 50 years n=278	≥ 50 years n=114	<i>p</i>^a
Age (mean, SD)	37.15 (7.9)	56.76 (7.1)	
Gender (n, %)			
Male	124 (44.6)	51 (44.5)	1.0
Skin color (n, %)			
White	166 (59.7)	74 (64.9)	0.05
Non-white	112 (40.3)	40 (35.1)	
Education level (n, %)			
0-7 years	215 (77.4)	83 (72.9)	0.73
≥ 8 years	63 (22.6)	31 (27.1)	
Comorbidities (n, %)	75 (27.0)	76 (66.7)	< 0.001
Use of ART (n, %)			
First-line	164 (58.9)	63 (55)	0.01
More than one ART	78 (28.6)	45 (40)	
Not using	36 (12.5)	6 (5)	
Duration of ART (years)(mean, SD)	5.3 (4.2)	6.4 (4.9)	0.03
Current CD4 count ≤ 200 (n, %)	41 (13.3)	15 (13.2)	0.91
CD4 nadir ≤ 200 (n, %)	104 (37.4)	45 (39.4)	0.41
Time of diagnosis (years) (mean, SD)	7.7 (8.5)	7.2 (5.4)	0.61
Adherents (n, %)	149 (53.5)	80 (70.3)	0.03
Current VL < 50 (n, %)	160 (57.5)	94 (82.4)	< 0.001
Depression (n, %)	71 (25.7)	24 (21.3)	0.34

CD4 cell mm³: cluster of differentiation 4; VL copies ml: viral load; ART: antiretroviral therapy; SD: standard deviation, *p*^a values are calculated with *X*² test or Fisher exact test.

Table 2: Neurocognitive impairment and age.

	< 50 years n=278	≥ 50 years n=114	^a <i>p</i>
^b IHDS (<i>n</i> , %)	139 (53.5)	73 (63.7)	0.008
^b IHDS + ^c other tests(<i>n</i> ,%)	81 (29.1)	61 (53.2)	< 0.001
IHDS (mean, SD)	9.44 (1.9)	8.51 (2.3)	0.006
Score IADL (<i>n</i> , %)			0.45
≤ 7	0	0	
8/20	157 (56.6)	59 (52.3)	
≥ 21	121 (43.3)	55 (47.5)	

IHDS: International HIV Dementia Scale; IADL: Instrumental Activities of Daily Living.

^a*p* values are calculated with X^2 test or Fisher exact test

^cother teste=Grooved Pegboard, Fingertapping,Color trials1,2 and MoCa.

^bIHDS= IHDS score ≤ 10

CONSIDERAÇÕES FINAIS/ CONCLUSÃO

Para finalizar o presente trabalho, cabe fazer uma breve retomada do tema abordado e um resumo dos principais resultados obtidos, com a finalidade de registrar quais aspectos se pode elucidar no que se refere às hipóteses formuladas no projeto inicial.

A primeira parte deste estudo consistiu em um projeto de pesquisa com o objetivo de investigar a prevalência de alterações neurocognitivas por comprometimento subcortical em pacientes com HIV/AIDS em uma região do sul do Brasil e possíveis fatores associados.

Após a execução do projeto e a subsequente análise dos dados, dois artigos foram produzidos. A seguir, serão colocados os resultados principais da pesquisa, discutidos nos artigos, de acordo com cada hipótese formulada no projeto:

Hipótese 1: A prevalência de alterações de funções cognitivas que caracterizam comprometimento de estruturas subcorticais encefálicas, típicas da infecção pelo vírus HIV no SNC será elevada em portadores de HIV/AIDS e estará de acordo com dados de literatura.

A primeira hipótese foi confirmada. A prevalência de alterações neurocognitivas, quando utilizamos instrumentos que testam funções frequentemente acometidas por comprometimento de estruturas encefálicas subcorticais, foi elevada e está de acordo com dados da literatura. A prevalência foi de 54,1% diagnosticada pelo IHDS e de 36,2% diagnosticada por uma combinação do score do IHDS com os de outros instrumentos.

Hipótese 2: As alterações neurocognitivas em portadores de HIV/AIDS estarão associadas a: idade mais avançada, menor escolaridade, fatores relacionados à infecção pelo HIV e depressão.

Esta hipótese foi parcialmente confirmada.

No primeiro artigo o principal fator associado às alterações cognitivas foi depressão. Idade, escolaridade, uso de terapia antirretroviral, dosagem do último CD4 e nadir de CD4 apresentaram associação na análise bivariada, entretanto perderam força no modelo ajustado.

No segundo artigo, que se propôs a comparar característica de portadores de HIV mais velhos com mais jovens, os distúrbios neurocognitivos foram mais prevalentes nos pacientes com idade igual ou superior a 50 anos. Esta associação entre idade mais avançada e presença de alteração cognitiva manteve-se na análise multivariada.

Hipótese 3: A Escala Internacional de Demência do HIV (IHDS) é um instrumento de fácil aplicação em populações com baixa escolaridade, a prevalência de alterações cognitivas rastreadas por esta escala, usando um ponto de corte ≤ 10 , estará acima de 50% .

Esta hipótese foi confirmada. A prevalência de alteração cognitiva diagnosticada pela Escala Internacional de Demência do HIV foi de 54,1%. Este instrumento, concebido para ser de fácil aplicação na prática clínica diária e validado para o Brasil, confirmou esta característica na pesquisa realizada. Os indivíduos desta pesquisa apresentavam, em sua maioria, baixa escolaridade. O instrumento foi aplicado por estagiários de curso de Pós Graduação em Saúde e Comportamento, sem dificuldade e em curto intervalo de tempo.

O nosso estudo fez uso de instrumentos para diagnóstico de alterações cognitivas, ainda sem pontos de corte definidos para o Brasil, e propôs uma combinação de testes de fácil execução para identificar perda de funções cognitivas e motoras secundárias ao comprometimento subcortical encefálico. Rastrear alterações cognitivas em PVHA utilizando um escore que associou o IHDS com outros testes foi uma estratégia inovadora que utilizamos para aumentar a especificidade destes instrumentos no diagnóstico de HAND. Esta metodologia mostrou-se útil para a população estudada. Estudos que testem novas

alternativas para rastrear distúrbios neurocognitivos na nossa realidade são necessários, se considerarmos que o IHDS isolado tem baixa acurácia para diagnóstico de distúrbios cognitivos menos severos.

Além das hipóteses testadas, o segundo artigo abordou o tema envelhecimento com HIV, outro aspecto importante e atual relacionado à infecção pelo vírus. Com o aumento da expectativa de vida devido ao sucesso da terapia antirretroviral, os portadores do vírus estão envelhecendo com a doença. Estudar aspectos relacionados ao envelhecimento com HIV é necessário para melhor orientar condutas de manejo clínico e preventivo nesta população. Entre estes aspectos encontram-se as alterações neurocognitivas, que foram mais prevalentes em portadores mais velhos, assim como comorbidades como diabetes, hipertensão e dislipidemia. Um achado, aparentemente paradoxal, deste estudo foi a prevalência maior de pacientes aderentes e com melhor controle de viremia pelo HIV na população mais idosa. Apesar das alterações cognitivas serem mais frequentes em idosos, estudos recentemente publicados estão de acordo com o nosso no que se refere à adesão ao tratamento em portadores de HIV com idade igual ou superior a 50 anos.

Nosso estudo abordou aspectos e dificuldades importantes no que refere ao diagnóstico e aos fatores associados a alterações neurocognitivas em pacientes portadores de HIV na era pós TARV no sul do Brasil. As hipóteses do projeto foram formuladas tendo como principais referências estudos realizados em outros países, com diferentes padrões socioeconômicos e culturais. Julgamos que a principal contribuição deste estudo e dos artigos produzidos com seus dados foi proporcionar um melhor entendimento do problema em nossa realidade, considerando que os estudos no Brasil são escassos. Novos estudos, preferencialmente prospectivos, são necessários para o melhor entendimento do tema abordado. Instrumentos de fácil aplicação para rastrear HAND necessitam ser testados no Brasil.

Espera-se que as informações relatadas neste estudo auxiliem na melhor compreensão dos distúrbios neurocognitivos nos pacientes portadores de HIV e possam contribuir para traçar estratégias de diagnóstico, intervenção precoce e prevenção.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS



PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

CONSENTIMENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTES DA PESQUISA SOBRE PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS POR COMPROMETIMENTO SUBCORTICAL EM PACIENTE COM HIV/AIDS EM UMA REGIÃO SUL DO BRASIL

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar possíveis danos nas atividades cerebrais causadas pela infecção do HIV/AIDS, conhecer aspectos relacionados à saúde física, nutricional e mental. Serão convidados a participar deste estudo, todos pacientes portadores de HIV/AIDS que utilizam o Serviço de Assistência Especializada (SAE - UFPEL) em Pelotas/RS.

Se aceitares participar deste estudo, será necessário realizar testes que avaliam memória, atenção, coordenação motora e movimentos e que respondas aos questionários que serão aplicados por nossas(os) entrevistadoras(os). É importante que concordes em medir teu peso, altura e prega cutânea do teu braço (avalia a quantidade de gordura/massa muscular localizada nesta região) e questões sobre tua imagem corporal.

Estes procedimentos não oferecem riscos a tua saúde. A equipe garante que tua identidade será mantida em total sigilo. Os dados fornecidos, durante a aplicação dos questionários, serão utilizados para análise e produção científica.

És livre para abandonar o estudo em qualquer momento e sem quaisquer prejuízos ou danos.

Em caso de dúvidas sobre o estudo, maiores informações poderão ser obtidas com a coordenadora do projeto Janaína Santos Motta através do número (53)8115-2736.

Declaração da Cliente:

Eu, _____, declaro que após tomar conhecimento destas informações, aceito participar por minha própria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro ou ter qualquer ônus e com a finalidade exclusiva

de colaborar para o sucesso da pesquisa. Afirmo ter recebido uma cópia deste consentimento e que uma cópia assinada por mim será mantida pela equipe da pesquisa.

Declaração de Responsabilidade do Investigador:

Eu, _____, declaro ter explicado sobre a natureza deste estudo, assim como também me coloquei a disposição do (a) para esclarecer as suas dúvidas. O (a) paciente compreendeu a explicação e deu seu consentimento.

Investigadora responsável:

Data: ___/___/_____

ANEXO B - Carta de aprovação do Comitê de Ética em pesquisa



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE
PELOTAS - UCPEL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações neurocognitivas por comprometimento subcortical em pacientes com HIV/AIDS em uma região do sul do Brasil

Pesquisador: Cezar Arthur Tavares Pinheiro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 11600512.2.0000.5339

Instituição Proponente: SOCIEDADE PELOTENSE DE ASSISTENCIA E CULTURA (SPAC)

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 172.548

Data da Relatoria: 13/12/2012

Apresentação do Projeto:

Adequado

Objetivo da Pesquisa:

Adequados e pertinentes ao tema a ser estudado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Coerente e não apresenta riscos aos pacientes, apesar de se tratar de população de risco.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo possui tema inovadora população com HIV/AIDS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

Nada consta

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto obedece os princípios de autonomia, justiça e beneficência.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação do CONEP :

Não

Endereço: Rua Félix da Cunha, 412

Bairro: Centro

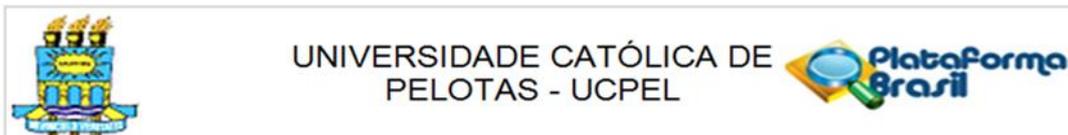
UF: RS

Município: Pelotas

Telefone: (53) 2128 8012

Fax: (53) 2128 8298

Email: cep@ucpel.tche.br



Considerações Finais a critério do CEP:

PELOTAS, 13 de Dezembro de 2012

**Assinador por: RICARDO
AZEVEDO DA SILVA
(Coordenador)**

ANEXO C - Instrumentos



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
E COMPORTAMENTO



Questionário Geral

Sou da Universidade Católica de Pelotas e faço parte do estudo sobre a saúde dos pacientes atendidos no SAE .
Podemos conversar?

Nº do questionário: _____		Nº do prontuário: _____	
Nome do entrevistador: _____			
Nome do entrevistado: _____			
Telefone: () _____			
Endereço: _____		Bairro: _____	
Existe algum ponto de referência por perto? Qual? _____			
Idade: _____		Data: __ / __ / __	
Dados Gerais			
1) Sexo do entrevistado? (1) masculino (2) feminino		g1 __	
2) Cor da pele do entrevistado?		g2 __	
(0) Branca (1) Negra (2) Parda (3) Amarela (4) Outra: _____			
3) Qual a sua data de nascimento? ____ / ____ / _____		g3 __	
4) Até que série e grau você estudou? ____ série do ____ grau		g4 __	
Relacionamentos			
Agora vamos conversar um pouco sobre seus relacionamentos. O senhor (a) fique a vontade ao responder estas questões, pois todos os dados coletados aqui são extremamente sigilosos, e em nenhum momento seu nome será exposto. Quanto mais verdadeira sua resposta, melhor será o resultado se nossa pesquisa, assim como os frutos dela.			
5) Você tem um relacionamento estável (duração de um ano ou mais)? (0) Não (1) Sim		g5 __	
6) Seu parceiro também é HIV? (0) Não (1) Sim		g6 __	
7) Nas relações sexuais você usa preservativo? (0) Não (1) Sim		g7 __	
8) Você teve relações sexuais nos últimos 12 meses? (0) Não- Pula para questão 10 (1) Sim		g8 __	
9) Com quantas pessoas você teve relações sexuais nos últimos 12 meses? ___ pessoas.		g9 __	
10) Você já teve relações sexuais com:		g10 __	
Homens (0) Não (1) Sim			
Mulheres (0) Não (1) Sim			

11) Nas últimas três vezes que você teve relação sexual, em quantas vezes você ou seu parceiro usou camisinha? (0) nenhuma vez (1) 1 vez (2) 2 vezes (3) 3 vezes	g11 __
12) Nos últimos 12 meses, você teve relação(s) sexual (is) onde pagou ou recebeu dinheiro, favores ou brindes, para realizar a relação? (0) Não - Pula para questão14 (1) Sim	g12 __
13) Você trocou sexo por: a) Dinheiro (0) Não (1) Sim b) Favores (0) Não (1) Sim c) Drogas (0) Não (1) Sim d) Presentes (0) Não (1) Sim e) Outros: _____	g13a __ g 13b __ g 13c __ g 13d __
14) Nas últimas três vezes que você teve relações sexuais estava sob o uso de álcool ou alguma outra droga? (0) nenhuma vez (1) 1 vez (2) 2 vezes (3) 3 vezes	g 14 __
A seguir faremos algumas perguntas relacionadas ao HIV.	
15) Há amigos, parentes ou outra pessoa que apoie você em relação à infecção pelo HIV? (0) Não (1) Sim	g 15 __
16) Alguma vez na vida você tomou alguma medicação para HIV? (0) Não - Pular para questão 23 (1) Sim	g 16 __
17) Você faz ou fez uso de medicação para HIV nos últimos 12 meses? (0) Não - Pular para questão 23 (1) Sim	g 17 __
18) Desde <dia da semana> da semana passada até hoje, quantas doses do seu medicamento para o vírus você deixou de tomar? __ doses.	g 18 __
19) Quando usou medicação, nos últimos três meses, teve auxílio de algum familiar ou amigo? (0) Não - Pular para questão21 (1) Sim	g 19 __
20) Sem sim, Quem? _____	g 20 __
21) Nos últimos três meses, quando você se sentiu mal, parou de tomar sua medicação para o vírus? (0) não, não me senti mal em função da medicação nesse período. (1) não, me senti mal em função da medicação nesse período, mas segui tomando-a. (2) sim	g21 __
22) Há quanto tempo, em meses, você toma algum tipo de medicação para HIV? _____meses_____ano(s)	g22 __

23) Você já esteve hospitalizado alguma vez por problemas relacionados com o HIV? (0) Não (1) Sim	g23 __
24) Você já esteve hospitalizado alguma vez por problemas dos nervos? (0) Não (1) Sim	g 24 __
Agora vamos conversar um pouco sobre o uso de algumas substâncias	
25) Nos últimos três meses você usou alguma dessas substâncias	
a) Bebidas Alcoólicas (0) não (1) sim	g 25a __
b) Maconha (0) não (1) sim	g25b __
c) Cocaína (0) não (1) sim	g25c __
d) Crack (0) não (1) sim	g25d __
e) Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinha rebites) (0) não (1) sim	g25e __
f) Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta gasolina, éter, Lança-perfume, benzina) (0) não (1) sim	g25f__
g) Hipnóticos / sedativos (remédios para dormir; diazepam, lorazepan, lorax, dienpax, rohypnol...) (0) não (1) sim	g25g__
h) Drogas alucinógenas (LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...) (0) não (1) sim	g25h__
i) Opióides (heroína, morfina, codeína...) (0) não (1) sim	g25i__
j) Outras _____ especificar (0) não (1) sim	g25j__
26) Nos últimos três meses, você usou cigarro pelo menos uma vez ao dia? (0) Não - Pula para questão 37 (1) Sim	g26__
27) Você começou a fumar depois do diagnóstico do HIV? (0) Não (1) Sim	g27 __
28) Há quanto tempo é fumante? ___ anos/ ___ meses	g28 __
29) Após o diagnóstico de HIV, você mudou a frequência do seu habito de fumar? (0) Não (1) sim, fumo menos cigarros do que eu costumava fumar (2) sim, fumo mais cigarros do que eu costumava fumar	g 29 __

(AUTOAPLICÁVEL)

30) Abaixo há uma lista de declarações sobre o fumo. Cada declaração contém uma possível consequência do fumo. Para cada uma das afirmações abaixo, por favor, marque o quão provável ou improvável você acredita que cada consequência tem para você quando você fuma. Se o resultado parece **pouco provável**, circule um número de **0 a 4**. Se a consequência parece **provável**, circule um número de **5 a 9**. Isto é, se você acredita que uma consequência **nunca vai acontecer**, círculo **0**, se você acredita que **uma consequência pode acontecer a cada vez que você fuma**, círculo **9**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
 Completamente Extremamente Muito Bastante Um pouco Um pouco Bastante Muito Extremamente
 Completamente

<-----IMPROVÁVEL-----><-----PROVÁVEL----->

a) Fumar significa perder anos da minha vida.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

b) Fumar é perigoso à minha saúde.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

c) Quanto mais eu fumo, mais eu arrisco minha saúde.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

d) Ao fumar, eu estou em risco de desenvolver doenças cardíacas e câncer de pulmão.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

e) Cigarros têm um gosto bom.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

f) Eu gosto das sensações de sabor enquanto fumo.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

g) Quando eu fumo, o gosto é agradável.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

h) Eu irei aproveitar o gosto de um cigarro.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

i) Eu gosto de sentir o cigarro em minha língua e em meus lábios.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

j) Quando eu estou com raiva um cigarro pode me acalmar.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

k) Cigarros me ajudam a lidar com minha raiva.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

l) Cigarros me ajudam a lidar com a ansiedade ou preocupações.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

m) Fumar me acalma quando eu me sinto nervoso.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

n) Fumar me ajuda a lidar com a tristeza.

g30 __

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	
o) Cigarros me ajudam a reduzir ou lidar com o estresse.	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	
p) Cigarros me ajudam a superar quando estou chateado com alguém.	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	
q) Fumar me ajuda a controlar meu peso.	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	
r) Fumar mantém meu peso baixo.	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	
s) Cigarros me ajudam a manter o peso e a não comer mais do que deveria.	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	
t) Fumar controla meu apetite.	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	
u) Cigarros me ajudam a controlar meu peso e não comer demais.	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	

Teste de dependência à nicotina de Fagerström

31) Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro? (1) Dentro de 5 minutos (2) Entre 6-30 minutos (3) Entre 31-60 minutos (4) Após 60 minutos	g31 __
32) Você acha difícil não fumar em lugares proibidos, como igrejas, ônibus, etc.? (0) Não (1) Sim	g32 __
33) Qual cigarro do dia traz mais satisfação? (1) O primeiro da manhã (2) Outros (3) Nenhum	g33 __
34) Quantos cigarros você fuma por dia? _____ cigarros	g34 __
35) Você fuma mais frequentemente pela manhã? (0) Não (1) Sim	g35 __
36) Você fuma mesmo doente? (0) Não (1) Sim	g36 __
Leia as frases abaixo e marque com um X a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na última semana. Não é preciso pensar muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito.	
37) Eu me sinto tenso ou contraído: (3) boa parte do tempo (2) a maior parte do tempo (1) de vez em quando (0) nunca	g37 __

<p>38) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes: (0) sim, do mesmo jeito que antes (1) não tanto quanto antes (2) só um pouco (3) já não sinto prazer em mais nada</p>	g38 __
<p>39) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa fosse acontecer: (3) sim, e de um jeito muito forte (2) sim, mas não tão forte (1) um pouco, mas isso não me preocupa (0) não sinto nada disso</p>	g39 __
<p>40) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas: (0) do mesmo jeito que antes (1) atualmente um pouco menos (2) atualmente bem menos (3) não consigo mais</p>	g40 __
<p>41) Estou com a cabeça cheia de preocupações: (3) a maior parte do tempo (2) boa parte do tempo (1) de vez em quando (0) raramente</p>	g41 __
<p>42) Eu me sinto alegre: (3) nunca (2) poucas vezes (1) muitas vezes (0) a maior parte do tempo</p>	g42 __
<p>43) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado: (0) sim, quase sempre (1) muitas vezes (2) poucas vezes (3) nunca</p>	g43__
<p>44) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas: (3) quase sempre (2) muitas vezes (1) de vez em quando (0) nunca</p>	g44 __
<p>45) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago: (0) nunca (1) de vez em quando (2) muitas vezes (3) quase sempre</p>	g45__
<p>46) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência: (3) completamente (2) não estou mais me cuidando como eu deveria (1) talvez não tanto quanto antes (0) me cuido do mesmo jeito que antes</p>	g46 __
<p>47) Eu me sinto inquieto, como se não pudesse ficar parado em lugar nenhum: (3) sim, demais</p>	g47 __

(2) bastante (1) um pouco (0) não me sinto assim	
48) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir: (0) do mesmo jeito que antes (1) um pouco menos do que antes (2) bem menos do que antes (3) quase nunca	g48 __
49) De repente tenho a sensação de entrar em pânico: (3) a quase todo momento (2) várias vezes (1) de vez em quando (0) não sinto nada disso	g49 __
50) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa: (0) quase sempre (1) várias vezes (2) poucas vezes (3) quase nunca	g50 __

Questionário Sobre Traumas na Infância

**A seguir, falaremos sobre traumas vividos na infância, por favor pense o quanto estas Afirmações são verdadeiras para você.
(INSTRUMENTO AUTOAPLICÁVEL)**

51) Enquanto eu crescia...	Nunca	Poucas vezes	Às vezes	Muitas vezes	Sempre	
a) Eu não tive o suficiente para comer	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51a _
b) Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51b _
c) As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo, "estúpido(a)" "preguiçoso(a)" ou "feio(a).	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51c _
d) Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da minha família.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51d _
e) Houve alguém na minha família que me ajudou a me sentir especial ou importante.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51e _
f) Eu tive que usar as roupas sujas.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51f _
g) Eu me sinto amado(a).	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51g _
h) Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51h _
i) Eu apanhei tanto de alguém da minha família que tive de ir ao hospital ou consultar um médico.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51i _
j) Não houve nada que eu quisesse mudar na minha família.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51j _
k) Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51k _

l) Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que machucaram.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51l
m) As pessoas da minha família cuidavam umas das outras.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51m
n) Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51n
o) Eu acredito que fui maltratado (a) fisicamente.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51o
p) Eu tive uma ótima infância.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51p
q) Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51q
r) Eu senti que alguém da minha família me odiava.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51r
s) As pessoas da minha família se sentiam unidas.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51s
t) Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51t
u) Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51u
v) Eu tive a melhor família do mundo.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51v
<i>Continuação do Instrumento CTQ (Quest. 51)</i>						
Enquanto eu crescia...	Nunca	Poucas vezes	Às vezes	Muitas vezes	Sempre	
w) Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51w
x) Alguém me molestou.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51x
y) Eu acredito que fui maltratado (a) emocionalmente.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51y
z) Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51z
z.a) Eu acredito que fui abusado (a) sexualmente.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51z.a
z.b) Minha família foi uma fonte de força e apoio.	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	g51z.b

Ongoing Abuse Screnn (OAS)

52) Atualmente você está sendo abusado (a) emocionalmente ou fisicamente por seu/ sua parceira ou para alguém importante para você? (0) Não (1) Sim	g52 __
53) Atualmente você está sendo maltratada fisicamente (tapas, socos, chutes) por seu/ sua parceira ou para alguém importante para você? (0) Não (1) Sim	g53 __
54) Atualmente você está sendo forçado(a) a ter atividades sexuais? (0) Não (1) Sim	g54 __
55) Você tem medo de seu/sua parceira ou do seu marido/esposa, ex-marido/ex-esposa,	g55 __

namorado/namorada ou de algum estranho? (ENTREVISTADOR(A), circule caso seja necessário. (0) Não (1) Sim	
Escala de Resiliência Marque o quanto você concorda ou discorda com as seguintes afirmações:	
56) Quando eu faço planos, eu levo eles até o fim Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g56 __
57) Eu costumo lidar com os problemas de uma forma ou de outra Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g57 __
58) Eu sou capaz de depender de mim mais do que qualquer outra pessoa Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g58 __
59) Manter interesse nas coisas é importante para mim Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g59 __
60) Eu posso estar por minha conta se eu precisar Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g60 __
61) Eu sinto orgulho de ter realizado coisas em minha vida Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g61 __
62) Eu costumo aceitar as coisas sem muita preocupação Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g62 __
63) Eu sou amigo de mim mesmo Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g64 __
64) Eu sinto que posso lidar com várias coisas ao mesmo tempo Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g64 __
65) Eu sou determinado Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g65 __
66) Eu raramente penso sobre o objetivo das coisas Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g66 __
67) Eu faço as coisas um dia de cada vez	g67 __

Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	
68) Eu posso enfrentar tempos difíceis porque já experimentei dificuldades antes Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g68 __
69) Eu sou disciplinado Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g69 __
70) Eu mantenho interesse nas coisas Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g70 __
71) Eu normalmente posso achar motivo para rir Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g71 __
72) Minha crença em mim mesmo me leva a atravessar tempos difíceis Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g72 __
73) Em uma emergência, eu sou uma pessoa em quem as pessoas podem contar Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g73 __
74) Eu posso geralmente olhar uma situação em diversas maneiras Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g74 __
75) Às vezes eu me obrigo a fazer coisas querendo ou não Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g75 __
76) Minha vida tem sentido Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g76 __
77) Eu não insisto em coisas as quais eu não posso fazer nada sobre elas Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g77 __
78) Quando eu estou numa situação difícil, eu normalmente acho uma saída Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g78 __
79) Eu tenho energia suficiente para fazer o que eu tenho que fazer Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	g79 __
80) Tudo bem se há pessoas que não gostam de mim	g80 __

Discordo totalmente 1 2 3 4 5 6 7 concordo totalmente	
Vamos conversar um pouco sobre possíveis dores que você possa estar sentindo	
81) No último ano, você teve dolorimento nas juntas? (0) Não - Pular para questão 87 (1) Sim	g81 __
82) Este dolorimento durou a maior parte dos dias, por pelo menos um mês e meio? (0) Não (1) Sim	g82 __
83) Qual (quais) articulações você sentiu dor no último ano? a) Ombro direito (0) Não (1) Sim b) Ombro esquerdo (0) Não (1) Sim c) Cotovelo direito (0) Não (1) Sim d) Cotovelo esquerdo (0) Não (1) Sim e) Punho direito (0) Não (1) Sim f) Punho esquerdo (0) Não (1) Sim g) Mão direita (0) Não (1) Sim h) Mão esquerda (0) Não (1) Sim i) Quadril direito (0) Não (1) Sim j) Quadril esquerdo (0) Não (1) Sim k) Joelho direito (0) Não (1) Sim l) Joelho esquerdo (0) Não (1) Sim m) Tornozelo direito (0) Não (1) Sim n) Tornozelo esquerdo (0) Não (1) Sim o) Pé direito (0) Não (1) Sim p) Pé esquerdo (0) Não (1) Sim q) Costas (0) Não (1) Sim	g87a __ g87b __ g87c __ g87d __ g87e __ g87f __ g87g __ g87h __ g87i __ g87j __ g87k __ g87l __ g87m __ g87n __ g87o __ g87p __ g87q __
84) A sua dor nas juntas o faz tomar remédios para dor? (0) Não (1) Sim	g88 __
85) Com que frequência você usa remédios para aliviar a dor nas juntas? (1) Diariamente (2) Quase diariamente (3) Eventualmente (4) Quase nunca (5) Nunca	g89 __
86) Desde que você apresenta a infecção pelo HIV alguma vez já apresentou uma crise de dor em uma ou mais juntas de início súbito e de forte intensidade que o fez procurar atendimento médico de urgência? (0) Não (1) Sim	g90 __
87) No último ano, você teve inchaço na juntas? (0) Não - Pular para questão 89 (1) Sim	g83 __
88) Este inchaço durou a maior parte dos dias, por pelo menos um mês e meio? (0) Não (1) Sim	g84 __
89) No último ano, você teve endurecimento ou dificuldade para mexer as juntas, ao levantar	g85 __

pela manhã? (0) Não - Pular para questão 91 (1) Sim	
90) Este endurecimento durou a maior parte do dia, por pelo menos um mês e meio? (0) Não (1) Sim	g86 __
91) Você já foi diagnosticado por algum médico como tendo algum reumatismo? (0) Não - Pula para questão 93 (1) Sim	g91 __
92) Se sim qual? _____	g92 __
Escala Instrumental para Atividades da Vida (EIAV)	
93) Em relação ao uso de telefone: (3) Recebe e faz ligações sem assistência (2) Necessita de assistência para realizar ligações telefônicas (1) Não tem o hábito de usar o telefone ou é incapaz de usá-lo	g93 __
94) Em relação a viagens: (3) Realiza viagens sozinho (2) Somente viaja quando tem companhia (1) Não tem o hábito de viajar ou é incapaz de fazê-lo	g94 __
95) Em relação à realização de compras: (3) Realiza compras quando lhe é fornecido transporte (2) Somente realiza compras quando tem companhia (1) Não tem o hábito de realizar compras ou é incapaz de fazê-lo	g95 __
96) Em relação ao preparo de refeições: (3) Planeja e cozinha refeições completas (2) Somente prepara refeições pequenas ou quando tem ajuda (1) Não tem o hábito de preparar refeições ou é incapaz de fazê-lo	g96 __
97) Em relação ao trabalho doméstico: (3) Realiza tarefas pesadas (2) Realiza tarefas leves, precisando de ajuda nas pesadas (1) não tem o hábito de realizar trabalhos domésticos ou é incapaz de fazê-lo	g97 __
98) Em relação ao uso de medicamentos: (3) Faz uso de medicamentos sem assistência (2) Necessita de lembretes ou de assistência (1) É incapaz de controlar sozinho o uso de medicamentos	g98 __
99) Em relação ao manuseio de dinheiro: (3) Paga contas sem auxílio (2) Necessita de assistência para pagar contas (1) Não tem o hábito de lidar com dinheiro ou é incapaz de manusear dinheiro, contas	g99 __

Agora, vou ler para o(a) senhor(a) algumas perguntas sobre a alimentação em sua casa, nos últimos três meses. As perguntas são parecidas umas com as outras, mas mesmo assim é

importante que o(a) senhor(a) responda a cada uma delas.

100) Nos últimos três meses, o(a) senhor(a) teve preocupação de que a comida na sua casa acabasse antes que o(a) senhor(a) tivesse condição de comprar ou receber mais comida? (0) Não (1) Sim (9) IGN	g100 __
101) Nesse período, a comida acabou antes que o(a) senhor(a) tivesse dinheiro para comprar mais? (0) Não (1) Sim (9) IGN	g101 __
102) O(a) senhor(a) ficou sem dinheiro para ter uma alimentação variada e saudável? (0) Não (1) Sim (9) IGN	g102 __
103) Nos últimos três meses, o(a) senhor(a) teve que se arranjar com apenas alguns alimentos porque o dinheiro acabou? (0) Não (1) Sim (9) IGN	g103 __
104) Nesse período, o(a) senhor(a) ou algum adulto em sua casa, diminuiu alguma vez a quantidade de alimentos nas refeições ou pulou refeições, porque não havia dinheiro suficiente para a comida? (0) Não (1) Sim (9) IGN	g104 __
105) Nesse mesmo período, o(a) senhor(a) alguma vez comeu menos do que achou que devia porque não havia dinheiro suficiente para comprar comida? (0) Não (1) Sim (9) IGN	g105 __
106) Nesses três meses, o(a) senhor(a) alguma vez sentiu fome, mas não comeu porque não podia comprar comida suficiente? (0) Não (1) Sim (9) IGN	g106 __
107) O(a) senhor(a) perdeu peso, nesse período, porque não tinha dinheiro suficiente para comprar comida? (0) Não (1) Sim (9) IGN	g107 __
108) O(a) senhor(a) ou qualquer outro adulto em sua casa ficou, alguma vez, nesses três meses, um dia inteiro sem comer ou, teve apenas uma refeição ao dia, porque não havia dinheiro para comprar comida? (0) Não (1) Sim (9) IGN	g108 __
109) Na casa mora alguém com menos de 18 anos? (0) Não – Pule para o enunciado seguinte (1) Sim	g109 __
110) Nos últimos três meses, o senhor não pode oferecer a(s) criança(s) ou adolescente (s) uma alimentação saudável porque não tinha dinheiro para isto? (0) Não (1) Sim (9) IGN (8) NSA	g110 __
111) Nesse período a(s) criança(s) ou o(s) adolescente(s) não comeu (comeram) o suficiente porque não havia dinheiro para a comida? (0) Não (1) Sim (9) IGN (8) NSA	g111 __
112) Nos últimos três meses o senhor (a) alguma vez diminuiu a quantidade de alimentos das refeições de sua (s) criança (s) ou adolescente(s), porque não havia dinheiro o suficiente para comprar comida? (0) Não (1) Sim (9) IGN (8) NSA	g112 __
113) Nos últimos três meses, alguma vez o senhor teve de pular uma refeição da(s) criança(s) ou do(s) adolescente(s) porque não havia dinheiro para comprar comida? (0) Não (1) Sim (9) IGN (8) NSA	g113 __
114) Nos últimos três meses, sua(s) criança(s) ou adolescente(s) teve (tiveram) fome, mas o senhor simplesmente não podia comprar mais comida? (0) Não (1) Sim (9) IGN (8) NSA	g114 __

115) Nos últimos três meses, sua(s) criança(s) ou adolescente(s) ficou (ficaram) sem comer por um dia inteiro porque não havia dinheiro para a comida? (0) Não (1) Sim (9) IGN (8) NSA	g115 __
AGORA VAMOS CONVERSAR SOBRE ATIVIDADE FÍSICA. QUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FISICA FORMA CURTA	
Para responder as questões lembre-se que: <ul style="list-style-type: none"> • Atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem você respirar MUITO mais forte que o <i>normal</i>. • Atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico, e que faz você respirar UMPOUCO mais forte que o normal. <p style="text-align: center;">Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.</p>	
116) Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar BASTANTE ou aumentem MUITO sua respiração ou batimentos do coração. Dias _____ por semana Nenhum ()	g116 __
117) Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas <u>por pelo menos 10 minutos contínuos</u> , quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades <u>por dia</u> ? Horas: _____ Minutos: _____	g117 __
118) Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades MODERADAS <u>por pelo menos 10 minutos contínuos</u> , como por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginastica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que faça você suar leve ou aumentem moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA) Dias _____ por semana Nenhum ()	g118 __
119) Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por pelo menos <u>10 minutos contínuos</u> quanta tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia? Horas: _____ Minutos: _____	g119 __
120) Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos <u>10 minutos contínuos</u> em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício? Dias _____ Por Semana Nenhum ()	g120 __
121) Nos dias em que você caminha por pelo menos <u>10 minutos contínuos</u> quanto tempo no total você gasta caminhando par dia?	g121__

Horas:_____ Minutos:_____	
122) Estas últimas perguntas são em relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão. Quanto tempo por dia você fica sentado em dia de semana?	g122__
Horas:_____ Minutos:_____	
123) Quanto tempo por dia você fica sentado no final de semana?	g123__
Horas:_____ Minutos:_____	
124) Você trabalha? (0) Não (1) Sim	g124__
125) Quem é o chefe da família? (0) Homem (1) Mulher (2) Homem/Mulher	g125__
126) Até série e grau o chefe da família estudou? ___ série ___ grau	g126__
127) Além de você quantas pessoas moram em sua casa? ___	g127__
128) A família recebe algum tipo de benefício social? (0) não (1) sim	g128__
129) Se sim, qual? _____	g129__
130) Qual sua renda mensal (<i>sem contar o valor do benefício</i>)? _____	g130__
131) No mês passado, quanto receberam as pessoas da casa? R\$ _____ R\$ _____ R\$ _____ R\$ _____ Se recebe benefício social, valor: R\$ _____	g131__
132) Agora vou fazer algumas perguntas a respeito de aparelhos que a você tem em casa. Na tua casa tem:	
a) Aspirador de pó? (0) não (1) sim (9) IGN	g132a__
b) Máquina de lavar roupa? (não considerar tanquinho) (0) não (1) sim (9) IGN	g132b__
c) Videocassete ou DVD? (0) não (1) sim (9) IGN	g132c__
d) Geladeira? (0) não (1) sim (9) IGN	g132d__
e) Freezer ou geladeira duplex? (0) não (1) sim (9) IGN	g132e__
f) Forno de microondas? (0) não (1) sim (9) IGN	g132f__
g) Microcomputador? (0) não (1) sim (9) IGN	g132g__

h) Telefone fixo? (convencional)	(0) não	(1) sim	(9) IGN	g132h_			
133) Na sua casa, a Sra. tem? Quantos?							
a) Rádio	0	1	2	3	4+	9	g133a_
b) Televisão preto e branco	0	1	2	3	4+	9	g133b_
c) Televisão colorida	0	1	2	3	4+	9	g133c_
d) Automóvel (somente de uso particular)	0	1	2	3	4+	9	g133d_
e) Aparelho de ar condicionado (se ar condicionado central, marque o nº de cômodos servidos)	0	1	2	3	4+	9	g133e_
f) Banheiro (não contar coletivo)	0	1	2	3	4+	9	g133f_
g) Empregada doméstica (não contar diarista)	0	1	2	3	4+	9	g133g_



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
E COMPORTAMENTO



REVISÃO PRONTUÁRIO

Nº do questionário: _____	Nº do prontuário: _____
Nome do entrevistado: _____	
Data: __/__/__	
Dados do Prontuário do paciente	
1) Data do diagnóstico: __/__/__	p1__
2) Categoria de exposição:	p2__
(0) Heterossexual (1) Homossexual (2) Bissexual (3) Vertical	
(4) Uso de drogas injetáveis (5) Transfusão de Sangue (6) Ignorado	
3) Estado clínico atual:	p3__
(0) Estável/Compensado (1) Descompensado	
4) Estágio clínico no diagnóstico:	p4__
(0) Infecção Aguda (1) Assintomático (2) Sintomático (3) AIDS	
Intercorrências clínicas	
5) Diabetes Mellitus (0) não (1) sim (9) ignorado	p5__
6) Hipertensão arterial (0) não (1) sim (9) ignorado	p6__
7) Dislipidemia (0) não (1) sim (9) ignorado	p7__
8) HVC (0) não (1) sim (9) ignorado	p8__
9) HBV (0) não (1) sim (9) ignorado	p9__
10) Doença Renal crônica (0) não (1) sim (9) ignorado	p10__
11) Doença pulmonar crônica (0) não (1) sim (9) ignorado	p11__
12) Outras () Quais?	p12__
Intercorrências Relacionadas ao HIV	
13) Toxoplasmose cerebral (0) não (1) sim (9) ignorado	p13__
14) Pneumocistose (0) não (1) sim (9) ignorado	p14__
15) Meningite criptocócica (0) não (1) sim (9) ignorado	p15__
16) Sarcoma de kaposi (0) não (1) sim (9) ignorado	p16__
17) Tuberculose pulmonar (0) não (1) sim (9) ignorado	p17__
18) Tuberculose extra pulmonar (0) não (1) sim (9) ignorado	p18__
19) Histoplasmose (0) não (1) sim (9) ignorado	p19__
20) Linfoma não Hodgkin (0) não (1) sim (9) ignorado	p20__
21) Linfoma SNC (0) não (1) sim (9) ignorado	p21__
22) Candidíase esofágica (0) não (1) sim (9) ignorado	p22__
23) Candidíase oral (0) não (1) sim (9) ignorado	p23__
24) Herpes zoster (0) não (1) sim (9) ignorado	p24__
25) Câncer de colo uterino (0) não (1) sim (9) ignorado	p25__

26) Outras () Quais?		p26__
Esquemas ARV		
27) Primeiro esquema antirretroviral? (0) não (1) sim		p27__
28) Se sim, data do início ___/___/___		p28__
29) Se não, quantos esquemas anteriores?		p29__
30) TARV atual:		p30__
31) TARV passadas:		p31__
32) Retirada de TARV nos últimos 3 meses? (0) não (1) sim		p32__
33) Qual TARV retirada na farmácia nos últimos 3 meses?		p33__
Dados laboratoriais - últimos 3 meses		
34) C1 - Carga viral inicial ____ log		p34__
35) C2 - Data VC inicial ___/___/___		p35__
36) C3 - Carga Viral última ____ log		p36__ p37__
37) C4 - Data CV última ___/___/___		
38) C5 - Variação da carga viral ____ log		p38__
39) C6 - Contagem de CD4 inicial		p39__
40) C7 - Data CD4 inicial ___/___/___		p40__
41) C8 - Contagem de CD4 última _____		p41__
42) C9 - Data CD4 última ___/___/___		p42__
43) C10 - CD4 mais baixo _____		p43__
44) C11 - Data CD4 mais baixo _____		p44__
Medicação antirretroviral atual:		
45) Zidovudina (AZT) (0) não (1) sim		p45__
46) Lamivudina (3TC, Epivir) (0) não (1) sim		p46__
47) Zidovudina + Lamivudina (Biovir) (0) não (1) sim		p47__
48) Didanosina (DDI, Videx) (0) não (1) sim		p48__
49) Tenofovir (TDF) (0) não (1) sim		p49__
50) Abacavir (Ziagenavir) (0) não (1) sim		p50__
51) Efavirenz (Stocrin) (0) não (1) sim		p51__
52) Nevirapina (Viramune) (0) não (1) sim		p52__
53) Lopinavir/Ritonavir (Kaletra) (0) não (1) sim		p53__
54) Atazanavir (Reyataz) (0) não (1) sim		p54__
55) Darunavir (Prezista) (0) não (1) sim		p55__
56) Fosamprenavir (Telzir) (0) não (1) sim		p56__

57) Indinavir (Crixivan)	(0) não	(1) sim	p57 _____
58) Ritonavir (Norvir)	(0) não	(1) sim	p58 _____
59) Saquinavir (Invirase)	(0) não	(1) sim	p59 _____
60) Enfuvirtida (Fuzeon)	(0) não	(1) sim	p60 _____
61) Raltegravir (Isentress)	(0) não	(1) sim	p61 _____
62) Maraviroque (Celsentri)	(0) não	(1) sim	p62 _____
63) Etravirina (Intelence)	(0) não	(1) sim	p63 _____
64) Tenofovir + Lamivudina	(0) não	(1) sim	p64 _____
65) TDF + 3TC + EFA	(0) não	(1) sim	p65 _____
Dosagens			
66) Dosagem de vitamina B12:			p66 _____
67) Dosagem de ácido fólico:			p67 _____
68) TSH:			p68 _____
69) VDRL	(0) não reagente	(1) reagente	(9) não realizado
70) Albumina sérica:			p70 _____

Questionário de Avaliação Neuropsicológica



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
E COMPORTAMENTO

Avaliação Neuropsicológica

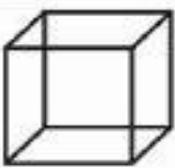
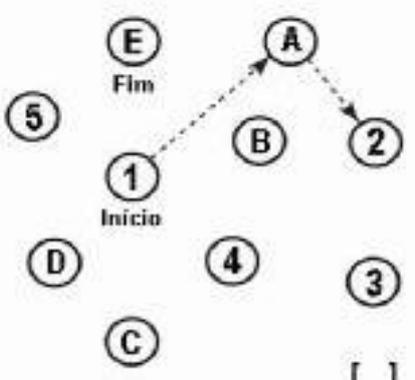
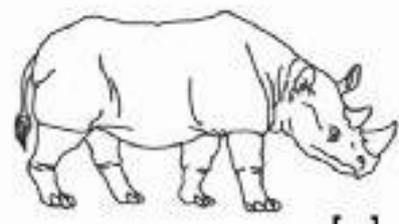
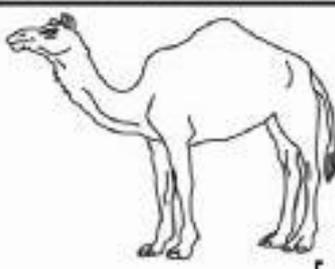
Sou da Universidade Católica de Pelotas e faço parte do estudo sobre a saúde dos pacientes atendidos no SAE . Podemos conversar?

Nº do questionário: _ _ _ _ _	Nº do prontuário: _____
Nome do entrevistador: _____	
Nome do entrevistado: _____	
Telefone: () _____	
Endereço: _____ Bairro: _____	
Existe algum ponto de referência por perto? Qual? _____	
Idade: _____	Escolaridade: _____

Agora vamos fazer alguns testes para avaliar a sua atenção, memória e rapidez motora

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA		
Como qual mão você escreve?	(1) Direita (2) Esquerda	np1 ____
FingerTapping Test- Dominante	1° ____ 2° ____ 3° ____ 4° ____ 5° ____	np2 ____ np3 ____ np4 ____ np5 ____ np6 ____
FingerTapping Test- Não Dominante	1° ____ 2° ____ 3° ____ 4° ____ 5° ____	np13 ____ np14 ____ np15 ____ np16 ____ np17 ____

MoCA

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA				Copiar o cubo [] []		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)	Pontos			
		[] []		[] [] [] Contorno Números Ponteiros		_/5				
NOMEAÇÃO										
						[] [] []		_/3		
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas. Focar após 5 minutos.		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação	
		1ª tentativa								
		2ª tentativa								
ATENÇÃO		Leia a sequência de números (1 número por segundo)		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4		O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2		_/2		
		Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.						_/1		
		[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B								
		Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93		[] 86		[] 79		[] 72 [] 65		_/3
		4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto								
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []		O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala. []				_/2		
		Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)						_/1		
ABSTRAÇÃO		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta []		Inam - bicicleta []		relógio - rigua []		_/2		
EVOCAÇÃO TARDIA		Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	
				[]	[]	[]	[]	[]		
OPCIONAL		Pista de categoria								
		Pista de múltipla escolha								
ORIENTAÇÃO		[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade						_/6		
		© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmiento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman						_/30		
		TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade						_/30		

MINI PLUS

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (p. 348)

(→ SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

PARA ENTREVISTADOS COM APARÊNCIA PSICÓTICA ANTES DO INÍCIO DA ENTREVISTA, OU PARA AQUELES QUE SÃO SUSPEITOS DE APRESENTAR UMA ESQUIZOFRENIA, FAVOR ADOTAR A SEGUINTE ORDEM DE ADMINISTRAÇÃO DOS MÓDULOS:

- 1) PARTE 1 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M1-M18).
- 2) MÓDULOS A-D (EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR, A EPISÓDIO (HIPO)MÁNICO).
- 3) PARTE 2 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M19-M23).
- 4) OUTROS MÓDULOS NA SUA SEQUÊNCIA USUAL.

SE O MÓDULO "M" JÁ FOI EXPLORADO E SE SINTOMAS PSICÓTICOS FORAM IDENTIFICADOS (M1 A M18), EXAMINAR, PARA CADA RESPOSTA POSITIVA AS QUESTÕES SEGUINTE, SE OS SINTOMAS DEPRESSIVOS DESCRITOS NÃO SÃO MELHOR EXPLICADOS PELA PRESENÇA DE UM TRANSTORNO PSICÓTICO E COTAR EM FUNÇÃO.

A1	a	Alguma vez sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias, durante pelo menos duas semanas ?	NÃO	SIM	1
		SE A1a = SIM:			
	b	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias,?	NÃO	SIM	2
A2	a	Alguma vez teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo, durante pelo menos duas semanas ?	NÃO	SIM	3
		SE A2a = SIM:			
	b	Nas duas últimas semanas, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo ?	NÃO	SIM	4
		A1a OU A2a SÃO COTADAS SIM ?	→ NÃO	SIM	

SE O(A) ENTREVISTADO(A) ESTÁ DEPRIMIDO(A) ATUALMENTE (A1b OU A2b = SIM): EXPLORAR O EPISÓDIO ATUAL.

SE NÃO: EXPLORAR O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.

A3 Durante as 2 semanas em que sentiu-se deprimido(a)/ sem interesse pela maioria das coisas, quase todo o tempo:

	<u>Episódio Atual</u>		<u>Episódio Passado</u>		
a	NÃO	SIM	NÃO	SIM	5
	Seu apetite aumentou ou diminuiu, quase todos os dias ? O seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (VARIAÇÃO DE ± 5% AO LONGO DE UM MÊS, ISTO É, + 3,5 KG, PARA UMA PESSOA DE 65 KG) COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO				
b	NÃO	SIM	NÃO	SIM	6
	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais) ?				
c	NÃO	SIM	NÃO	SIM	7
	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias?				
d	NÃO	SIM	NÃO	SIM	8
	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?				
e	NÃO	SIM	NÃO	SIM	9
	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?				

SE A3e = SIM: PEDIR UM EXEMPLO.

O EXEMPLO CONSISTE NUMA IDÉIA DELIRANTE ? NÃO SIM

	<u>Episódio Atual</u>		<u>Episódio Passado</u>						
f	Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias?		NÃO	SIM	NÃO	SIM	10		
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?			NÃO	SIM	NÃO	11		
A4	HÁ 3 OU MAIS RESPOSTAS "SIM" EM A3 (OU 4 RESPOSTAS POSITIVAS, SE A1a OU A2a É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO PASSADO OU SE A1b OU A2b É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL)?		NÃO	SIM	→		NÃO	SIM	
<p>VERIFICAR SE OS SINTOMAS POSITIVOS ACONTECERAM DURANTE O MESMO PERÍODO DE DUAS SEMANAS.</p> <p>SE A4 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A3a - A3g PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.</p>									
A5	Esses problemas de depressão lhe causaram sofrimento importante ou o(a) perturbaram em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais ou necessitou ser hospitalizado(a) por causa desses problemas?		NÃO	SIM	→		NÃO	SIM	12
<p>SE A5 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4 E A 5 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.</p>									
A6	Esses problemas de depressão foram inteiramente causados pela perda de uma pessoa querida (luto)? A gravidade desses problemas, sua duração e as dificuldades que eles provocaram foram iguais às que outros sofreriam se estivessem na mesma situação ?				→				
	UM LUTO NÃO COMPLICADO FOI EXCLUÍDO ?		NÃO	SIM	NÃO	SIM		13	
<p>SE A6 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4, A 5 E A6 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.</p>									
A7 a	Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem ?								
	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim								
b	Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem?								
	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim								
<p>NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA DEPRESSÃO ? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO).</p> <p>A7 (SUMÁRIO): UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA? NÃO SIM INCERTO NÃO SIM INCERTO 14</p> <p>SE A7 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4, A 5 A6 E A7 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.</p>									

A8 coTAR SIM SE A7 (SUMÁRIO) = SIM OU INCERTO.
 ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

	NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior</i>		
Atual		<input type="checkbox"/>
Passado		<input type="checkbox"/>

A9 coTAR SIM SE A7b = SIM E A7 (SUMÁRIO) = NÃO.
 ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

	NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior devido à condição médica geral (p. 394)</i>		
Atual		<input type="checkbox"/>
Passado		<input type="checkbox"/>