

CAROLINA FERNANDES GUALQUI

Prevalência de depressão, ansiedade, estresse e alterações cognitivas em
pacientes mulheres infectadas pelo HIV-1 em um hospital geral na cidade de
São Paulo

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Associado III
Jorge Simão do Rosário Casseb

São Paulo

2022

CAROLINA FERNANDES GUALQUI

Prevalência de depressão, ansiedade, estresse e alterações cognitivas em
pacientes mulheres infectadas pelo HIV-1 em um hospital geral na cidade de
São Paulo

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Associado III
Jorge Simão do Rosário Casseb

Versão Corrigida Conforme
Resolução CoPGr6018/11

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gualqui, Carolina Fernandes
Prevalência de depressão, ansiedade, estresse e
alterações cognitivas em pacientes mulheres
infectadas pelo HIV-1 em um hospital geral na
cidade de São Paulo / Carolina Fernandes Gualqui. --
São Paulo, 2022.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Dermatologia.
Orientador: Jorge Simão do Rosário Casseb.

Descritores: 1.HIV 2.Mulheres 3.Neuropsicologia
4.Cognição 5.Transtornos neurocognitivos 6.Brasil

USP/FM/DBD-101/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A todas as mulheres, pacientes do ambulatório de Imunodeficiências Adquirida do Hospital das Clínicas, obrigada pelo imenso aprendizado, por partilharem suas histórias, dividirem suas angústias, contribuindo imensamente com meu crescimento profissional e pessoal.

Aos pacientes, minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe Maria Bernadete, que me ensinou desde muito cedo a importância do amor ao próximo, da dignidade, do caráter e da bondade. Sempre ao meu lado, me ajudando a enfrentar barreiras e julgamentos. Tudo que sou hoje devo a você e ao seu amor.

Ao meu marido, Rubens, que me deu suporte e me acolheu nos momentos mais difíceis, participou de cada etapa desse processo ao meu lado, e me incentivou incondicionalmente a sempre buscar meu crescimento. Esta conquista foi possível graças a sua paciência, compreensão, carinho e generosidade. Muito obrigada por me mostrar o que realmente importa na vida.

Aos meus amigos, todos eles, por estarem ao meu lado em momentos importantes, fazendo tudo ter sentido.

A Dra. Maria Rita Polo Gascón, minha mentora e grande amiga. Obrigada pela parceria todos estes anos, por acreditar sempre em mim, me incentivar, me dar autonomia e me ensinar tanto. Agradeço por todo o carinho, suporte e crescimento. Sem você, nada disso seria possível.

Ao meu orientador Dr. Jorge Casseb, por todo apoio, direcionamento, suporte e compreensão durante a realização deste trabalho.

Aos funcionários da pós-graduação do Departamento da Dermatologia, Ruth e Marcelo, que sempre me trataram com respeito, atenção, compreensão e paciência diante das minhas dúvidas.

Ao programa de Pós-Graduação da Dermatologia da FMUSP pelos ensinamentos e suporte financeiro a esta pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

Sumário

1. Introdução	13
1.1. Vírus da Imunodeficiência Humana e Sistema Nervoso Central.....	13
1.2. Alterações cognitivas associadas ao HIV.....	14
1.3. Prevalência e fatores de risco associados à HAND	16
1.4. Mulheres Soropositivas	18
2. Objetivos	21
2.2. Objetivo Geral.....	21
2.3. Objetivos específicos.....	21
3. Metodologia.....	21
3.1. Local do estudo	21
3.2. Período do estudo	21
3.3. Amostragem	22
3.4. Critérios de Inclusão	22
3.5. Critérios de Exclusão.....	22
3.6. Possíveis riscos.....	23
3.7. Instrumentos	23
4. Correção e Classificação	29
5. Análise estatística	30
6. Aspectos Éticos.....	31
7. Seleção dos participantes	31
8. Resultados	32
8.1. Frequência de alterações cognitivas nas pacientes mulheres vivendo com HIV.....	32
8.2. Dados Sociodemográficos e Clínicos.....	34
8.3. Queixas Subjetivas Autorreferidas	37
8.3.1. Escalas de humor	37
8.3.2. Escalas de Rastreio Cognitivo	38
8.4. Avaliação neuropsicológica	40
9. Discussão.....	43
10. Conclusões.....	55
Referências Bibliográficas	56
Anexo A – Questionário Sociodemográfico.....	67
Anexo B – Questionário Neurocognitivo Breve (QNB).....	68

Anexo C – International HIV Dementia Scale (IHDS)	69
Anexo D – Escala de Atividades de Vida Diária Lawton	70
Anexo E – Questionário para Triagem do Uso de Álcool, Tabaco e outras Substâncias (ASSIST).....	71
Anexo F – Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS)	76
Anexo G – Escala de Ansiedade, Depressão e Estresse (EADS)	77
Anexo H – Trail Making Test	78
Anexo I – Fluência Verbal Fonológica (FAS)	82
Anexo J – Hopkins Verbal Learning Test (HVLT)	83
Anexo K - Dígitos ordem Direta e Inversa	84
Anexo L – Figura Complexa de Rey	85
Anexo M – Grooved Pegboard Test.....	86
Anexo N – Parecer Consubstanciado	87
Anexo O – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	90

Lista de siglas e abreviações

ADEE 3002 – Ambulatório de Manifestações Dermatológicas das Imunodeficiências Secundárias ao HIV

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ANI – Alteração Neurocognitiva Assintomática

ASSIST – Teste de Triagem do Envolvimento com Álcool, Tabaco e outras Substâncias

AVD – Atividades da Vida Diária

AZT – Zidovudina

CPE – Eficácia de Penetração no Sistema Nervoso Central

DP – Desvio Padrão

DSM 5 – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

EADS – Escala de Ansiedade, Depressão e Estresse

EFV – Efavirez

FMUSP – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

GR MD – Grooved Mão Dominante

GR MND – Grooved Mão não Dominante

HAART – Terapia Antirretroviral Altamente Ativa

HAD – Demência associada ao HIV

HADS – Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar

HAND – Alterações Cognitivas associadas ao HIV

HBV – Vírus da Hepatite B

HCV – Vírus da Hepatite C

HTLV – Vírus T-linfotrópico Humano

HVLT – Hopkins Verbal Learning Test

IHDS – International HIV Dementia Scale

IMC – Índice de Massa Corpórea

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LT CD4+ - Linfócito T CD4+

MND – Comprometimento Neurocognitivo Leve

MVHIV – Mulheres Vivendo com HIV

QI – Coeficiente de Inteligência

QNB – Questionário Neurocognitivo Breve

QS – Queixa Subjetiva

SNC – Sistema Nervoso Central

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNAIDS – Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

WIHS – Women's Interagency HIV Study

3TC – Lamivudine

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma das pacientes entrevistadas e incluídas na amostra

Figura 2. Frequência de alterações cognitivas em mulheres vivendo com HIV

Figura 3. Frequência de alterações cognitivas por domínios em mulheres vivendo com HIV

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características sociodemográficas das mulheres vivendo com HIV, conforme classificação cognitiva. Resultados baseados no autorrelato.

Tabela 2 - Características clínicas e laboratoriais das mulheres vivendo com HIV, conforme classificação cognitiva.

Tabela 3 - Fatores de risco e fatores de proteção às mulheres vivendo com HIV, conforme classificação cognitiva.

Tabela 4 - Autorrelato da presença de ansiedade, depressão e estresse em mulheres vivendo com HIV, conforme classificação cognitiva.

Tabela 5 - Questionário Neurocognitivo Breve e Atividades da Vida Diária das mulheres vivendo com HIV, conforme classificação cognitiva. Resultados baseados no autorrelato.

Tabela 6 – International HIV Dementia Scale (IHDS) das mulheres vivendo com HIV, conforme classificação cognitiva.

Tabela 7 - Resultados neuropsicológicos das mulheres vivendo com HIV, conforme classificação cognitiva.

RESUMO

Gualqui CF. *Prevalência de depressão, ansiedade, estresse e alterações cognitivas em pacientes mulheres infectadas pelo HIV-1 em um hospital geral na cidade de São Paulo*. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: Atualmente metade da população mundial vivendo com HIV é composta por mulheres. Independentemente do sexo, estima-se que 15% a 50% das pessoas infectadas tenham algum nível de transtorno cognitivo associado ao HIV (HAND). **Objetivo:** Avaliar a frequência de depressão, ansiedade, estresse e alterações cognitivas em pacientes mulheres portadoras do HIV encaminhadas pelo Ambulatório de Imunodeficiências Adquirida (ADEE 3002) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo HC – FMUSP. **Metodologia:** Foi realizado um estudo de delineamento transversal do tipo descritivo. A amostra foi composta por 46 mulheres vivendo com HIV (MVHIV), valor que corresponde a 43,4% de todas as pacientes em seguimento ativo. Foi utilizado um questionário estruturado para a coleta dos dados sociodemográficos e clínicos, além de escalas de humor e uma bateria neuropsicológica abrangente. Para classificação da HAND foi utilizado os critérios de Frascati sendo eles Alteração Neurocognitiva Assintomática (ANI), Comprometimento Neurocognitivo Leve (MND) e Demência Associada ao HIV (HAD). **Resultados:** A média de idade das participantes foi de 48 anos (DP= 8,9) e escolaridade média de 11 anos (DP= 3,0). O diagnóstico de HIV ocorreu há mais de 10 anos para 81,4% (n=35) da amostra, e a principal forma de transmissão do vírus foi através do mecanismo sexual (n= 37; 86%). 26 (56,5%) das MVHIV avaliadas não apresentaram alteração cognitiva, 18 (39,1%) apresentaram HAND, sendo 10 (21,7%) a forma ANI, 7 (15,2%) a forma MND e 1 (2,2%) a forma HAD. Somente 2 mulheres (4,4%) apresentaram alterações não relacionadas a infecção pelo HIV, sendo uma com histórico de uso abusivo de drogas e outra apresentou episódio de depressão grave. Foi observado a presença de sintomas ansiosos em 17 (39,5%) delas, 13 (30,2%) relataram sintomas depressivos, 7 (16,3%) apresentaram a forma moderada de estresse e 7 (16,3%) a forma grave. Houve significância estatística entre os grupos de HAND na maioria dos instrumentos neuropsicológicos utilizados, com prejuízo acentuado principalmente no funcionamento intelectual e na memória ($p < 0,001$). **Discussão:** Identificamos uma alta prevalência de HAND (40%) em mulheres clinicamente controladas, com boa adesão ao tratamento e carga viral indetectável, sendo necessário mais estudos que possam identificar preditivos de risco para declínio cognitivo nesta população.

Palavras chave: HIV. Mulheres. Neuropsicologia. Cognição. Transtornos neurocognitivos. Brasil.

ABSTRACT

Gualqui CF. *Prevalence of depression, anxiety, stress and cognitive alterations in HIV-1 infected female patients in a general hospital in the city of São Paulo*. [Dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introduction: Currently half of the world's population living with HIV is composed of women. Regardless of sex, an estimated 15% to 50% of infected people have some level of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND). **Objective:** To evaluate the frequency of depression, anxiety, stress and cognitive alterations in female patients with HIV referred by the Outpatient Clinic for Acquired Immunodeficiencies (ADEE 3002) of the Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, University of São Paulo HC – FMUSP. **Methodology:** A descriptive cross-sectional study was carried out. The sample consisted of 46 women living with HIV (WLHIV), which corresponds to 43.4% of all patients in active follow-up. A structured questionnaire was used to collect sociodemographic and clinical data, in addition to mood scales and a comprehensive neuropsychological battery. To classify the HAND, the Frascati criteria were used, which are Asymptomatic Neurocognitive Disorder (ANI), Mild Neurocognitive Impairment (MND) and HIV-Associated Dementia (HAD). **Results:** The mean age of the participants was 48 years (SD= 8.9) and mean schooling of 11 years (SD= 3.0). The diagnosis of HIV occurred more than 10 years ago for 81.4% (n=35) of the sample, and the main form of transmission of the virus was through the sexual mechanism (n=37; 86%). 26 (56.5%) of the evaluated WLHIV did not present cognitive alteration, 18 (39.1%) presented HAND, being 10 (21.7%) the ANI form, 7 (15.2%) the MND form and 1 (2.2%) the HAD form. Only 2 women (4.4%) had changes not related to HIV infection, one with a history of drug abuse and the other with an episode of severe depression. The presence of anxious symptoms was observed in 17 (39.5%) of them, 13 (30.2%) reported depressive symptoms, 7 (16.3%) had the moderate form of stress and 7 (16.3%) had serious way. There was statistical significance between the HAND groups in most of the neuropsychological instruments used, with marked impairment mainly in intellectual functioning and memory ($p < 0.001$). **Discussion:** We identified a high prevalence of HAND (40%) in clinically controlled women, with good adherence to treatment and an undetectable viral load, and further studies are needed to identify predictors of risk for cognitive decline in this population.

Keywords: HIV. Women. Neuropsychology. Cognition. Neurocognitive disorders. Brazil.

1. Introdução

1.1. Vírus da Imunodeficiência Humana e Sistema Nervoso Central

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi reconhecida pela primeira vez como uma nova doença em 1981¹. Um retrovírus, denominado vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), foi subsequentemente identificado como o agente causador disseminando-se pelo mundo e tornando-se um dos maiores desafios de saúde pública das últimas décadas^{1,2}. Atualmente há um total de aproximadamente 37 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo, com cerca de um milhão de novos casos notificados até 2020.

Logo nos primeiros casos de Aids ficou evidente o grave e progressivo comprometimento imunológico dos pacientes infectados pelo HIV, particularmente de sua imunidade celular². Com o passar do tempo, foi visto que além do sistema linfóide, o Sistema Nervoso Central (SNC) era um importante alvo para o HIV e o vírus tem sido frequentemente detectado no líquido cefalorraquidiano (LCR) e tecido cerebral desde o início da infecção e em toda a sua evolução, independentemente da presença de sintomas neurológicos².

O efeito do HIV no SNC depende do estágio da infecção. Na fase inicial (contagem de CD4 > 500 células / μ L), as complicações neurológicas são devidas à infecção do vírus ou à ação de múltiplos processos biológicos mediados pelo sistema imunológico³. No estágio intermediário (contagem de CD4 201–500 células / μ L), os efeitos adversos são resultado das ações indiretas do sistema imunológico e dos efeitos metabólicos dos antirretrovirais³. Por fim, na última fase (contagem de CD4 \leq 200 células / μ L), as complicações neurológicas são o resultado dos fatores anteriormente mencionados em conjunto com a ação de infecções oportunistas e / ou tumores³.

O vírus atravessa a barreira hematoencefálica por um mecanismo tipo “cavalo de Tróia” usando macrófagos infectados, encontrando no SNC um santuário imunológico, causando envelhecimento neuronal e conseqüentemente

comprometimento cognitivo^{4,5}. Os déficits cognitivos associados ao HIV geram grande impacto na qualidade de vida, na capacidade de desenvolver atividades cotidianas, na adesão ao tratamento, no desempenho laboral e até mesmo, menor sobrevida^{6,7}.

1.2. Alterações cognitivas associadas ao HIV

As alterações cognitivas associadas ao HIV são denominadas pelo termo HAND (*HIV Associated Neurocognitive Disorder*) e se caracterizam por comprometimento de evolução progressiva, de forma variável, de poucos meses a anos, das esferas cognitiva, comportamental e motora, características das demências subcorticais⁸⁻¹⁰. Nos quadros leves, os sintomas/sinais são discretos e podem permanecer estáveis ou muito lentamente progressivos durante anos, sendo comum queixas de memória como, pequenos esquecimentos, e dificuldade de concentração. Com a evolução da doença, os déficits tornam-se mais graves e há maior comprometimento para realização das tarefas da vida diária. Distúrbios da marcha, tremor, e perda da habilidade motora fina são comuns, geralmente acompanhados de sintomas psiquiátricos^{8,11}.

Segundo os critérios de Frascatti¹², a classificação das categorias de HAND depende de duas variáveis: avaliação neuropsicológica abrangente que deve incluir as funções de linguagem, atenção, memória, abstração, função executiva, velocidade de processamento das informações e habilidades motoras; e a avaliação do impacto dessas alterações nas atividades da vida diária, desde as mais simples até as mais complexas. A HAND pode ser observada nas seguintes formas clínicas:

- Alteração neurocognitiva assintomática (ANI, *asymptomatic neurocognitive impairment*): há alterações de ≥ 2 funções cognitivas com pelo menos um desvio padrão abaixo da média na avaliação neuropsicológica em testes padronizados e apropriados para idade e escolaridade. Não pode haver comprometimento funcional nas atividades de vida diária e critérios para delirium e demência, bem como evidências de outras causas pré-existentes para o déficit¹².

- Comprometimento neurocognitivo leve (MND, *mild neurocognitive disorder*): há alterações de ≥ 2 funções cognitivas com pelo menos um desvio padrão abaixo da média na avaliação neuropsicológica em testes padronizados e apropriados para idade e escolaridade. A diferença desta classificação para a anterior, é que existe comprometimento funcional leve nas atividades da vida diária. Também não podem existir critérios para delirium e demência, bem como evidências de outras causas pré-existentes para o déficit¹².

- Demência associada ao HIV (HAD, *HIV-associated dementia*): há alterações graves de ≥ 2 funções cognitivas, sendo que geralmente o distúrbio é encontrado em múltiplos domínios, especialmente no aprendizado de novas informações, lentidão no processamento de informações e déficit atenção/concentração. O déficit cognitivo ocasiona um marcado comprometimento nas atividades da vida diária (trabalho, atividades em casa e nas relações sociais). Também não pode existir critérios para delirium ou evidência de outras causas pré-existentes para o déficit como: infecções no SNC, acidente vascular cerebral, doenças neurológicas pré-existentes, uso de drogas ilícitas¹².

Com a introdução da terapia antirretroviral combinada (HAART), a ocorrência de infecções oportunistas sofreu um importante e significativo declínio, que também resultou em diminuição do número e da duração das internações, bem como na mudança de suas causas, verificando-se uma relativa melhoria na qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV^{6,13,14}. Com a HAART, a incidência da demência associada ao HIV vem diminuindo, mas a prevalência aumenta devido à maior sobrevida dos pacientes infectados e ao aparecimento de formas mais leves de dano cognitivo^{2,6,14}.

Pesquisadores têm buscado estabelecer escalas de penetração e efetividade das drogas antirretrovirais no SNC (CPE) e deste modo, avaliar a associação destas com o desempenho dos pacientes em testes neuropsicológicos^{15,16}. Há autores que defendem que uma maior pontuação de CPE estaria associada com maior chance de carga viral indetectável no SNC, bem como melhora no

funcionamento cognitivo^{6,15}. Entretanto existem muitas discordâncias, havendo necessidade de mais estudos específicos e significativos^{6,15}.

1.3. Prevalência e fatores de risco associados à HAND

Atualmente a prevalência de HAND varia em torno de 15% a 50%, a depender da população alvo, da região estudada e dos instrumentos utilizados. Variáveis demográficas, clínicas e psicossociais refletem sobre esta estimativa, portanto a sua real prevalência tem sido amplamente discutida¹⁷.

Nos Estados Unidos uma equipe de pesquisadores realizou um estudo com 1555 pessoas vivendo com HIV que foram submetidos a exames médicos, psiquiátricos e neuropsicológicos¹⁸. Os pesquisadores identificaram uma prevalência de 33% de comprometimento cognitivo assintomático, 12% de comprometimento sintomático e somente 2% com demência, sendo que o histórico de baixo nadir de linfócitos T CD4+ (menor contagem de linfócitos T CD4+ na vida do paciente) foi um forte preditor de prejuízo cognitivo¹⁸. Pesquisadores na Espanha realizaram um estudo observacional transversal com 84 pacientes infectados pelo HIV em uso de terapia antirretroviral e sem comorbidades¹⁹. Eles analisaram a prevalência de comprometimento cognitivo e possíveis fatores associados. Foi identificado que 29,8% da amostra apresentaram HAND, sendo 19% ANI, 8,3% MND e 2,4% HAD. Pessoas diagnosticadas há pelo menos 10 anos mostraram maiores chances de HAND em análises ajustadas¹⁹.

Um estudo transversal realizado na Nigéria com 418 pessoas vivendo com HIV que faziam uso de terapia antirretroviral há pelo menos um ano, identificou uma prevalência de 21,6% de HAND, sendo 9,6% assintomáticos, 9,1% sintomáticos e 2,9% apresentaram demência. Neste estudo os preditivos significativos foram a duração da doença, carga viral, contagem CD4 e anos de escolaridade²⁰. Pesquisadores conduziram um estudo em uma amostra de pessoas vivendo com HIV em terapia antirretroviral que eram acompanhados no Hospital Nacional Kenyatta (Quênia, África)²¹. A amostra foi composta por 202 homens e 143 mulheres, onde 88% apresentaram HAND, sendo 87% nas formas

ANI e MND e somente 1% a forma mais grave. Pacientes em uso de AZT / 3TC / EFV tiveram 3,7 vezes mais probabilidade de ter HAND em comparação com outros regimes HAART²¹.

Em Berlim, pesquisadores analisaram a aplicabilidade do instrumento de triagem *International HIV Dementia Scale* – IHDS (Escala Internacional de demência pelo HIV) na população alemã através de um estudo transversal com 480 participantes soropositivos e 30 participantes sem infecção²². A prevalência de HAND identificada foi de 43%, sendo 20% na forma assintomática, 17% na forma leve e 6% de demência. O ponto de corte ideal no IHDS para detectar casos HAND foi definido em 11 e atingiu uma sensibilidade e uma especificidade de 80%²². Na Coreia do Sul, pesquisadores aplicaram uma bateria neuropsicológica que abrangia 6 domínios cognitivos em 194 pessoas vivendo com HIV de dois hospitais universitários diferentes²³. Eles identificaram uma prevalência de 26,3% de HAND, onde a forma ANI e MND representaram 52,9% e 47,1% respectivamente. Dentre os pacientes com alteração cognitiva, 82% estavam recebendo tratamento antirretroviral com cargas virais suprimidas, sugerindo que suprimir a replicação do HIV pode não ser suficiente para impedir o aparecimento e tratamento da HAND embora ainda seja uma das únicas formas de prevenir sua progressão²³.

No Brasil as pesquisas sobre prevalência de HAND ainda são escassas e assim como em outros países não existe uma padronização na escolha dos instrumentos utilizados, ficando a critério do pesquisador a sua seleção. Gascón et. al. (2018) realizaram um estudo com 412 pacientes infectados pelo HIV em um hospital terciário na cidade de São Paulo²⁴. Foram utilizadas ferramentas validadas para avaliar depressão, uso de substâncias psicoativas e atividades da vida diária, além de uma bateria neuropsicológica abrangente. A prevalência de HAND identificada foi de 73,4%, sendo 50,9% na forma ANI, 16,2% na forma MND e 6,3% na forma HAD. Um escore na escala de depressão entre 13 e 19 pontos foi a única variável independente associada à HAND sintomática²⁴. Em uma outra pesquisa, Gascón et. al. (2021) avaliaram 106 pessoas vivendo com HIV em acompanhamento em um hospital geral com alta adesão ao

tratamento²⁵. A prevalência identificada foi de 45%, sendo 27,5% na forma assintomática, 17,5% na forma leve e somente um paciente apresentou demência. A alta prevalência de distúrbios neurocognitivos foi independente do estado imunológico, uso de efavirenz ou controle virológico²⁵.

Como visto nas pesquisas acima, não existe um consenso sobre quais variáveis específicas poderiam influenciar o aparecimento e a progressão da HAND. Fatores como idade avançada no diagnóstico, carga viral plasmática elevada (>50.000 cópias por mL), carga viral do líquido cefalorraquidiano (>200 cópias/mL), contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 100 cells/mm³, Nadir CD4, baixa concentração de hemoglobina (inferior a 15 mg/dL) e progressão sistêmica da doença foram considerados fatores de alto risco para o desenvolvimento de demência^{26,27}. Predisposição genética, distúrbios metabólicos, envelhecimento, doenças vasculares, ativação imunológica, subtipo do HIV, neuroadaptação e resistência aos medicamentos também são considerados de risco para o desenvolvimento da HAND²⁸.

Preditivos psicossociais como por exemplo, abuso físico e sexual, menor escolaridade, baixa renda, dificuldade de acesso ao sistema público de saúde, uso abusivo de drogas além da vulnerabilidade psicológica como depressão e ansiedade, também podem contribuir no aparecimento e manutenção das alterações cognitivas nas pessoas vivendo com HIV²⁹. Neste contexto, a literatura aponta que mulheres vivenciam de forma mais acentuada situações de risco, tanto físico como psicológico, se tornando um importante alvo de estudo no que se refere à heterogeneidade biológica e específica no curso do HIV e HAND²⁹.

1.4. Mulheres Soropositivas

O panorama da infecção pelo HIV vem se modificando ao longo dos anos, atualmente metade da população mundial que vive com a doença é composta por mulheres. De acordo com o relatório da UNAIDS, cerca de 5000 mulheres são infectadas semanalmente, sendo responsáveis por aproximadamente 50% de todas as novas infecções em 2020³⁰. Mais de um terço (35%) das mulheres

em todo o mundo já sofreram violência física ou sexual do parceiro íntimo em algum momento de suas vidas. Em algumas regiões, as mulheres que foram expostas a este tipo de violência apresentaram 1,5 vezes mais probabilidade de serem infectadas pelo HIV do que as que não sofreram³⁰.

Mulheres em relacionamentos fixos e duradouros também fazem parte de um grupo de risco crescente, que por vezes são infectadas pelos parceiros e procuram assistência médica tardiamente pois não associam os sintomas com a infecção pelo HIV. Um dos problemas descritos com relação à prevenção é a dificuldade de negociação do uso de preservativos nos relacionamentos que se estendem por um longo período de tempo, sendo o pedido interpretado como falta de confiança entre o casal³¹.

O estudo de fatores biológicos e de resposta imune desta população em específico torna-se extremamente relevante, haja visto que as mulheres vivenciam situações sociais, psicológicas e principalmente físicas específicas do sexo feminino como por exemplo a menarca, a gestação e a menopausa. Muitas mulheres que vivem com HIV (MVHIV), além de ficarem expostas às complicações metabólicas comuns à fase de pós-menopausa decorrentes da perda de estrogênio, podem possuir previamente outros fatores de risco ou complicações relacionadas à infecção pelo HIV e ao uso prolongado da HAART, como resistência à insulina, dislipidemia, lipodistrofia e osteopenia^{32,33}. Além disso, com início mais precoce da menopausa, estas complicações podem ser agravadas contribuindo para alterações psicológicas e cognitivas importantes nestas pacientes³³.

Um estudo realizado nos Estados Unidos encontrou diferenças significativas em funções cognitivas de homens e mulheres com HIV quando comparados. Os autores concluíram que os prejuízos cognitivos são mais prevalentes em mulheres negras (52%) do que nos homens, principalmente no âmbito da memória³⁴. Baixa reserva cognitiva, baixo nível de leitura e condições socioeconômicas desfavoráveis foram tidos como fatores de risco para as alterações cognitivas³⁴. Em outro estudo, os pesquisadores examinaram

preditivos psicológicos e biológicos usando dados longitudinais de 2 grandes estudos observacionais prospectivos de mulheres e homens americanos com e sem HIV³⁵. A amostra (n = 1420) incluiu 710 mulheres (429 soropositivas) e 710 homens (429 soropositivos) que foram submetidos a uma avaliação neuropsicológica onde os pesquisadores identificaram diferenças sexuais constantes ao longo do tempo, sendo que as mulheres com HIV apresentaram uma chance maior de déficits cognitivos quando comparado com os homens com HIV³⁵.

Pesquisadores avaliaram o funcionamento cognitivo de 669 pacientes soropositivos (223 mulheres) e 1338 controles não infectados (446 mulheres), pareados por frequência de sexo e escolaridade³⁶. Eles identificaram uma prevalência maior de HAND entre as mulheres com HIV em comparação aos homens com HIV (16,1% x 10,5%), tendo pior desempenho nas funções de velocidade psicomotora, orientação, atenção e cálculo³⁶. Um estudo transversal realizado em uma população no Quênia composta por 345 pessoas vivendo com HIV (202 homens; 143 mulheres) em uso da terapia antirretroviral identificou que as mulheres foram mais propensas a sofrer qualquer forma de HAND em comparação com os homens, reforçando a necessidade de priorizar a triagem neuropsicológica regular dessas pacientes²¹.

Do ponto de vista científico, grande parte dos estudos realizados são com amostras exclusivamente masculinas, ainda há apenas um número limitado de estudos que examinam aspectos neuropsicológicos de mulheres soropositivas ou que comparam o funcionamento cognitivo de pacientes^{29,37}. Diante da relevância do tema o presente estudo realizou um levantamento do perfil neuropsicológico de pacientes mulheres usuárias do serviço do Ambulatório de Imunodeficiência Adquirida (ADEF 3002) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP). Deste modo, caracterizou a demanda existente colaborando com os dados clínicos e fornecendo informações importantes sobre déficits cognitivos e quadros psiquiátricos, auxiliando na compreensão dos fatores envolvidos nas alterações cognitivas associadas ao HIV (HAND).

2. Objetivos

2.2. Objetivo Geral

Avaliar a frequência de depressão, ansiedade, estresse e alterações cognitivas em pacientes MVHIV.

2.3. Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil cognitivo das MVHIV;
- Verificar quais variáveis sociodemográficas e clínicas podem estar associadas ao comprometimento cognitivo;
- Correlacionar a frequência dos sintomas de depressão, ansiedade, estresse e possível interferência nas funções cognitivas superiores;

3. Metodologia

Foi realizado um estudo de delineamento transversal, descritivo e com coleta prospectiva num determinado espaço de tempo, especificamente para a obtenção de informações desejadas, caracterizando-se num recorte da realidade das pacientes com diagnóstico de HIV do Ambulatório de Imunodeficiência Adquirida do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sem acompanhamento longitudinal.

3.1. Local do estudo

Ambulatório de Imunodeficiência Adquirida (ADEE 3002) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP).

3.2. Período do estudo

1 de abril de 2020 a abril de 2021.

3.3. Amostragem

A amostra foi composta por 46 mulheres adultas infectadas pelo HIV, valor que corresponde a 43,4% (n=106) de todas as pacientes em seguimento ativo. O atendimento multidisciplinar para pessoas com HIV/AIDS no ambulatório ADEE 3002 foi implementado em 1983 e desde então mais de 800 pacientes já foram atendidos pelo serviço. Atualmente 430 pacientes estão em acompanhamento regular com uma taxa de adesão ao tratamento superior a 95%. A convocação das pacientes foi realizada de forma sistemática, ou seja, a pesquisadora no dia do ambulatório de HIV obtinha acesso a lista de pacientes agendadas e chamava o primeiro nome da lista, sem conhecimento prévio de sua situação sorológica e clínica e a convidava para participar da pesquisa. Caso aceitasse, era realizada a avaliação no mesmo dia ou em outro dia e horário que fosse apropriado para a paciente; caso houvesse recusa, a pesquisadora chamava o segundo nome da lista e assim sucessivamente. Em um segundo momento a pesquisadora fez um outro convite, via ligação telefônica às pacientes que faltaram no dia agendado.

3.4. Critérios de Inclusão

- Pacientes do sexo feminino;
- Com diagnóstico de infecção pelo HIV-1;
- Em acompanhamento no ambulatório ADEE 3002;
- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Escolaridade mínima de quatro anos;
- Consentimento para participar do estudo através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.5. Critérios de Exclusão

- Diagnóstico concomitante de doenças neurológicas;
- Pacientes co-infectados com vírus da Hepatite B ou C (HBV; HCV) e/ou vírus T-linfotrópico humano (HTLV);
- Uso de substâncias psicoativas (avaliado através do Teste de triagem do

envolvimento com álcool, tabaco e outras substâncias – ASSIST, aplicado na paciente que aceitasse participar da pesquisa);

- Uso de medicamento psicotrópico (ansiolítico, antidepressivo e/ou antipsicótico) a menos de dois meses;
- Ser incapaz de decidir sobre a participação no estudo (pacientes com dependência total ou parcial secundária a doenças neurológicas ou psiquiátricas, relacionadas ou não ao HIV, p.ex. seqüela de acidente vascular encefálico, demência avançada de qualquer natureza, doenças psiquiátricas como esquizofrenia).

3.6. Possíveis riscos

Para a realização da pesquisa presumiu-se que esta envolveria riscos mínimos à integridade física e psicológica dos participantes envolvidos, entretanto foi esclarecido a todos que se vivenciassem qualquer forma de desconforto com os instrumentos aplicados, poderiam desistir da pesquisa e solicitar sua exclusão a qualquer momento da mesma.

3.7. Instrumentos

As informações sociodemográficas foram obtidas por meio de uma entrevista utilizando-se um questionário estruturado (Anexo A). Os dados demográficos e epidemiológicos avaliados incluíram: idade, escolaridade, ocupação, tempo de diagnóstico e forma de transmissão. Os hábitos de vida investigados incluíram: uso de tabaco, uso de bebidas alcoólicas, sedentarismo, atividade física e hobbies/ passatempos. Adicionalmente foi realizada revisão dos prontuários para coleta dos dados clínicos que incluíram: contagem de linfócitos T CD4+, Nadir CD4, quantificação da carga viral do HIV-1, glicose, colesterol, triglicérides, vitamina D, ureia e uso atual de antirretrovirais. Foram considerados os resultados laboratoriais mais próximos à avaliação clínica (até 3 meses antes).

- **Questionário Neurocognitivo Breve (QNB):** Foi utilizado o QNB³⁸ (Anexo B) composto por três questões referentes à percepção de dificuldade de memória,

atenção e resolução de problemas, com a possibilidade de três respostas: sim, às vezes e não. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que este questionário seja aplicado no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV antes do início da HAART, em seguida anualmente. Em pacientes com fatores de risco para HAND é recomendado a triagem em intervalos de 6 meses.

- **International HIV Dementia Scale (IHDS):** Utilizou-se a *International HIV Dementia Scale* (IHDS)³⁹ (Anexo C), que foi inicialmente desenvolvida como uma ferramenta de triagem breve para detectar casos de demência associado ao HIV. A escala inclui a avaliação de agilidade motora, velocidade psicomotora e memória. A pontuação total da IHDS consiste na somatória das pontuações dos três domínios avaliados. A máxima pontuação possível é de 12. O ponto de corte para o diagnóstico de demência deve ser considerado em pacientes com uma pontuação ≤ 10 .

- **Escala de Lawton:** Para avaliação das atividades de vida diária (AVD) foi utilizada a Escala de Lawton (Lawton, Brody, 1969)⁴⁰, adaptada para o contexto brasileiro por Santos e Virtuoso Júnior (2008)⁴¹ (Anexo D). Este questionário é um instrumento de rápida e fácil aplicação, que avalia a capacidade de telefonar, viajar, fazer compras, preparar refeições, fazer trabalhos manuais domésticos, lavar e passar roupas, tomar remédios e cuidar das finanças, sendo seu resultado expresso através de três possibilidades: independência, dependência parcial (necessidade de algum auxílio na execução das tarefas) e dependência completa. A pontuação vai de 0 a 21 pontos, sendo: 0-7 pontos: dependência total, 8-20 pontos: dependência parcial e 21 pontos: independência. O resultado desta escala possibilitará a avaliação da condição de realização das tarefas diárias e auxiliar na classificação dos tipos de transtornos neurocognitivos leve ou maior, segundo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5).

- **Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST):** Para avaliação do uso de substâncias psicoativas foi utilizado o instrumento denominado teste de triagem do envolvimento com álcool, tabaco e outras

substâncias (ASSIST, pelas siglas em inglês: *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test*)⁴² (Anexo E). O teste, desenvolvido em 2002, caracteriza-se por ser autoaplicável e consiste de 8 questões sobre o uso de nove classes de substâncias psicoativas (tabagismo, álcool, maconha, cocaína, estimulantes, sedativos, inalantes, alucinógenos e opiáceos). As questões abordam a frequência de uso, na vida e nos últimos 3 meses, problemas relacionados ao uso, preocupação a respeito do uso por parte de pessoas próximas ao usuário, prejuízo na execução de tarefas esperadas, tentativas malsucedidas de cessar ou reduzir o uso, sentimento de compulsão e uso por via injetável. Cada resposta corresponde a um escore, que varia de 0 a 4, sendo que a soma total pode variar de 0 a 20. Considera-se a faixa de escore de 0 a 3, como indicativa de uso ocasional, de 4 a 15, como indicativa de abuso e ≥ 16 , como sugestiva de dependência. Utilizaremos a versão em português do ASSIST, validada por Henrique et al (2002)⁴³.

- **Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar (HADS):** Para avaliação do estado de humor foi utilizada a Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar (HADS)⁴⁴ (Anexo F). A HADS é uma medida de autoavaliação de depressão e ansiedade amplamente utilizada em pacientes com doenças físicas, tanto no contexto hospitalar, como em pesquisa. Esta escala contém 14 questões do tipo múltipla escolha, sendo dividida em duas subescalas, para ansiedade e depressão, com sete itens cada. A pontuação global em cada subescala vai de 0 a 21, o corte para depressão é a somatória ≥ 10 pontos e para ansiedade ≥ 9 pontos. Dentre suas características destacam-se: os conceitos de depressão e ansiedade ficam separados; não contempla os sintomas vegetativos; a compreensão de depressão é tida pelo conceito de anedonia; tem como destino detectar graus leves de transtornos afetivos em ambientes não psiquiátricos e a responder, o paciente deve levar em consideração como se sentiu durante a última semana. A HADS foi desenvolvida para ser aplicada a pacientes de

serviços não psiquiátricos de hospital geral e de atenção primária, já tendo sido validado em nosso meio⁴⁵.

- **Escala de ansiedade, depressão e Estresse (EADS):** Para avaliação do estado de humor utilizou-se a Escala de ansiedade, depressão e estresse (EADS)⁴⁶ (Anexo G). Trata-se de um instrumento de auto relato composto por três subescalas com sete itens cada, para avaliar depressão, ansiedade e estresse na semana anterior. As respostas são dadas em uma escala Likert de 4 pontos, que variam entre zero (discordo totalmente) e 3 (concordo totalmente). Os escores globais para os três constructos são calculados como a soma dos escores para os sete itens relevantes multiplicados por dois. As variáveis de escores correspondem a níveis de sintomas que variam entre “normal” e “muito grave”. Para a variável depressão no conceito normal/ mínimo o intervalo de classificação é de 0 a 13, moderado de 14 a 20 e grave/ muito grave de 21 a 42. Para a variável ansiedade no conceito normal/ mínimo o intervalo de classificação é de 0 a 9, moderado de 10 a 14 e grave/ muito grave de 15 a 42. Para a variável estresse no conceito normal/ mínimo o intervalo de classificação é de 0 a 18, moderado de 19 a 25 e grave/ muito grave de 26 a 42⁴⁶.

- Avaliação Neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica estruturada tem um papel fundamental na identificação e diagnóstico de transtornos neurocognitivos associados ao HIV. Os testes utilizados neste estudo foram todos recomendados pela literatura¹².

a) Atenção e Função Executiva:

- **Atenção Alternada: Trail Making Test (Parte A e B)**⁴⁷: Acessa a capacidade de manutenção do engajamento mental, o rastreamento visual, a destreza motora e a memória operacional (Anexo H). O teste consiste em ligar letras na ordem em que aparecem no alfabeto (trilhas A); ou letras a números, seguindo também a sequência em que aparecem no alfabeto, por exemplo, 1-A-2-B e assim por diante (trilhas B).

- **Fluência Verbal Fonológica: FAS⁴⁸**: A prova de fluência verbal fornece informações acerca da capacidade de armazenamento do sistema de memória semântica, da habilidade de recuperar a informação guardada na memória e do processamento das funções executivas, especialmente, aquelas através da capacidade de organizar o pensamento e as estratégias utilizadas para a busca de palavras (Anexo I). O teste de fluência verbal envolve a geração do maior número de palavras possíveis em período de tempo fixado. Existe o teste de fluência fonológica com a evocação de palavras que começam com uma certa letra, normalmente F, A ou S e a fluência por categoria ou semântica com a geração de palavras de certa classe semântica como, por exemplo, categoria "animal". Estudos realizados com neuroimagem têm demonstrado que um bom desempenho nas tarefas de fluência verbal semântica e fonológica depende, respectivamente, mais do lobo temporal e frontal. As diferenças são atribuídas às diversas estratégias usadas durante estas tarefas.

b) Aprendizagem verbal e memória de longo prazo:

- **Hopkins Verbal Learning Test (HVLT)**: É composto por uma lista de 12 palavras apresentadas oralmente em 3 tentativas, as quais o sujeito deve repetir imediatamente após cada tentativa, evocar após um período de 25 minutos e, após isso, reconhecer entre outras palavras (Anexo J).

c) Memória de curto prazo e memória operacional:

- **Dígitos ordem direta ou spam de dígitos⁴⁹**: Avalia o subsistema fonológico da memória operacional (na ordem direta) (Anexo K). Sequências crescentes de dígitos são apresentadas oralmente na velocidade de um por segundo. Ao fim de cada sequência, os sujeitos devem repeti-la na ordem direta. O teste é interrompido quando o examinando obtiver 0 pontos em duas tentativas do mesmo item. O total de pontos brutos é a soma dos escores dos itens.

- **Dígitos de ordem inversa⁴⁹**: Sequências de dígitos são apresentadas oralmente na velocidade de um por segundo. Ao final de cada sequência os sujeitos devem repeti-la na ordem inversa. O teste é interrompido quando o

examinando obtiver 0 pontos em duas tentativas do mesmo item. O total de pontos brutos é a soma dos escores dos itens.

d) Memória episódica visual

- **Figura Complexa de Rey⁵⁰**: A Figura Complexa de Rey consiste em uma figura geométrica complexa composta por um retângulo grande, bissetores horizontais e verticais, duas diagonais, e detalhes geométricos adicionais interna e externamente ao retângulo grande (Anexo L). É uma medida bastante conhecida de construção visuo-espacial e memória não-verbal

e) Quociente de inteligência estimado

- **Subteste Vocabulário da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos WAIS III**: A escala Wechsler de inteligência é um instrumento psicométrico com primeira versão desenvolvida por David Wechsler nos Estados Unidos em 1939. Desde então sofreu várias adaptações dando origem a versões mais recentes adaptadas para a população brasileira. O subteste vocabulário avalia a compreensão, linguagem expressiva e memória semântica, consiste em 33 palavras apresentadas em ordem crescente de dificuldade. Cada palavra vem precedida da pergunta “O que é....?”, o sujeito deve defini-las da forma que desejar e cada resposta recebe escore de 0 a 2, sendo 0 para respostas incorretas, 2 para resposta específicas e 1 para conceitos gerais⁴⁹.

- **Subteste Raciocínio Matricial da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos WAIS III**: Faz parte da escala Wechsler de inteligência e avalia uma das facetas do funcionamento executivo e raciocínio não verbal, através de quatro tarefas: completar padrões, classificação, analogia e raciocínio serial. Consiste em pranchas com séries de padrões incompletos, no qual o examinando deve identificar a parte faltante entre seis alternativas, sendo apenas uma correta. A pontuação varia de 0 para resposta incorreta ou 1 para resposta correta, totalizando o maior escore bruto possível de 26⁴⁹.

*Para realização do cálculo do coeficiente de inteligência (QI) estimado, os escores ponderados dos dois subtestes (Vocabulário e Raciocínio Matricial) foram somados e convertidos em escore de QI total.

f) Velocidade Motora e rastreio visual

- **Grooved PegBoard Test**⁵¹: O teste é constituído por uma placa de metal com uma matriz de 25 buracos posicionados aleatoriamente e bastonetes de ferro com ranhuras (Anexo M). Cada bastonete deve ser rodado para coincidir com o buraco, antes de poderem ser inseridos. É solicitado ao examinando que coloque os bastonetes nos buracos, primeiro com a mão não dominante (MND) e posteriormente com a mão dominante (MD) o mais rápido possível. O objetivo é avaliar a coordenação e velocidade viso-motora, portanto, este teste requer integração sensório-motor e um alto nível de processamento motor. É considerada uma tarefa motora mais complexa do que outros, como o Finger Tapping Test, e é mais sensível à velocidade psicomotora.

4. Correção e Classificação

Para a correção dos testes neuropsicológicos, foi calculado o escore bruto (pontuação total feita pela paciente em cada teste) para obtenção do percentil e classificação do desempenho. Nos subtestes da escala WAIS III após o escore bruto, a tabela do manual fornece o ponto ponderado que é transformado em percentil e classificação. Nos demais testes são calculados os Zs escores, que é a pontuação do paciente menos a média da população normativa dividida pelo desvio padrão. Após a obtenção do Z escore é encontrado percentil e a classificação. Cada teste tem sua tabela normativa que pode ser dividida em idade e/ou escolaridade. Os resultados neuropsicológicos das MVHIV que apresentaram algum comprometimento cognitivo foram classificados clinicamente segundo os critérios de Frascati¹² sendo eles:

- Alteração Neurocognitiva Assintomática (ANI, *asymptomatic neurocognitive impairment*): há alterações de ≥ 2 domínios cognitivos com pelo menos um desvio padrão abaixo da média na avaliação neuropsicológica em testes

padronizados e apropriados para idade e escolaridade. Não pode haver comprometimento funcional nas atividades de vida diária e critérios para delirium e demência, bem como evidências de outras causas pré-existentes para o déficit¹²;

- Comprometimento Neurocognitivo Leve (MND, *mild neurocognitive disorder*): há alterações de ≥ 2 domínios cognitivos com pelo menos um desvio padrão abaixo da média na avaliação neuropsicológica em testes padronizados e apropriados para idade e escolaridade. A diferença desta classificação para a anterior, é que existe comprometimento funcional leve nas atividades da vida diária. Também não podem existir critérios para delirium e demência, bem como evidências de outras causas pré-existentes para o déficit¹²;

- Demência Associada ao HIV (HAD, *HIV-associated dementia*): há alterações graves de ≥ 2 domínios cognitivos com dois desvios padrão abaixo da média na avaliação neuropsicológica em testes padronizados e apropriados para idade e escolaridade. O déficit cognitivo ocasiona um marcado comprometimento nas atividades da vida diária (trabalho, atividades em casa e nas relações sociais). Também não pode existir critérios para delirium ou evidência de outras causas pré-existentes para o déficit como: infecções no SNC, acidente vascular cerebral, doenças neurológicas pré-existentes, uso de drogas ilícitas¹².

* Se o indivíduo com suspeita de HAND também satisfaz os critérios para um episódio depressivo maior ou dependência de substância psicoativa, o diagnóstico deve ser adiado para um exame subsequente realizado no momento em que a depressão maior tenha sido remitida ou pelo menos 1 mês após a interrupção do uso da substância¹².

5. Análise estatística

Para compor a amostra, usamos uma técnica não probabilística (amostragem intencional por conveniência), na qual foram incluídas as pacientes que aceitaram participar da pesquisa no período proposto e que preencheram nossos critérios de inclusão. Os dados coletados foram inseridos em um banco de dados

e tratados por meio de estatística descritiva, com cálculos de percentuais, medianas e variação, média e desvio padrão, quando apropriado. Foi realizada a correlação de Spearman para verificar fatores que influenciaram os resultados e Anova para comparar cada grupo de acordo com a classificação da HAND. Foi realizado teste qui-quadrado para verificar se existia diferença significativa em dados que utilizaram frequência. O teste post hoc de Bonferroni foi utilizado para identificar diferenças estatísticas em pares de grupos. Todas as análises quantitativas foram realizadas com o programa estatístico SPSS (21.0) e $p < 0,05$ foi estabelecido como nível de significância.

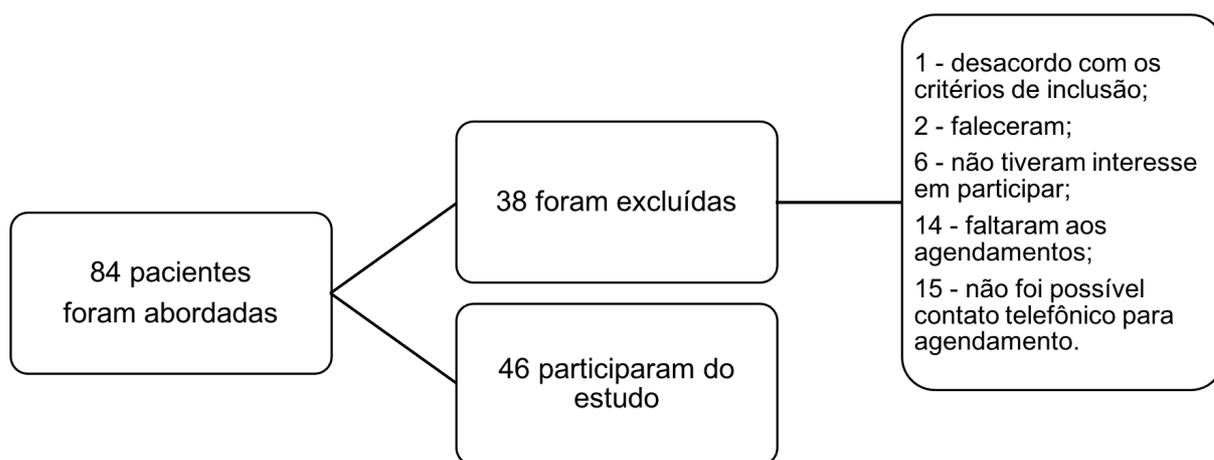
6. Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (Número do Parecer: 4.680.290) (Anexo N). A realização do estudo se deu após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo O). Neste documento foram apresentados não apenas os objetivos do estudo, como também os instrumentos de pesquisa. Durante todo o período do estudo foi garantida a liberdade aos participantes em desistir de participar da mesma a qualquer momento, livres de prejuízos à continuidade de seu tratamento na Instituição.

7. Seleção dos participantes

Para chegar ao total da amostra foram abordadas 84 pacientes mulheres, de 106 em seguimento ativo. Destas, 38 foram excluídas, sendo os motivos especificados na Figura 1. Finalmente foram incluídas 46 pacientes MVHIV.

Figura 1. Fluxograma das pacientes entrevistadas e incluídas na amostra

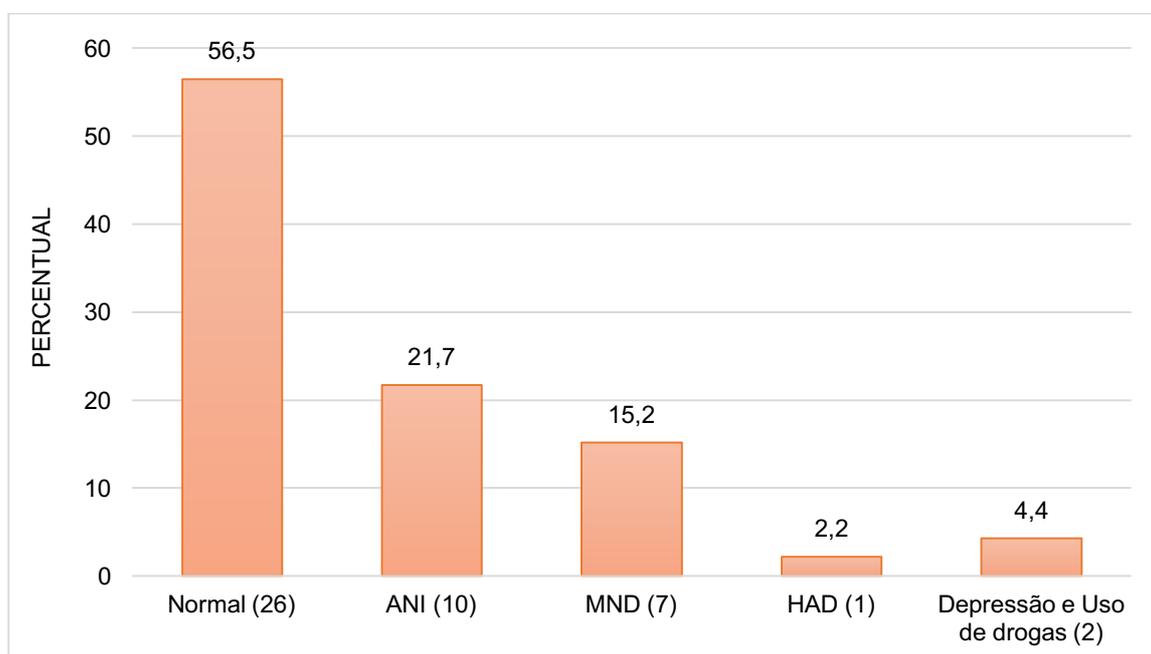


8. Resultados

8.1. Frequência de alterações cognitivas nas pacientes mulheres vivendo com HIV

Após a correção do protocolo neuropsicológico, foi possível observar que a maior parte das participantes não apresentaram comprometimento cognitivo (n=26; 56,5%). Entre as mulheres com comprometimento, 18 (39,1%) estavam associadas à infecção pelo HIV e somente 2 (4,4%) as alterações eram referentes a fatores confusionais, sendo uma com histórico de uso de drogas e outra apresentou episódio de depressão grave. Tendo como base os critérios de classificação de HAND, foram encontrados 10 (21,7%) participantes com a forma ANI, 7 (15,2%) com a forma MND e 1 (2,2%) com a forma HAD, conforme a figura abaixo:

Figura 2. Frequência de alterações cognitivas em pacientes mulheres vivendo com HIV



ANI: alteração neurocognitiva assintomática; MND: comprometimento neurocognitivo leve; HAD: demência associado ao HIV

O diagnóstico de HAND pressupõe a exclusão de condições mórbidas que possam funcionar como variáveis de confusão por serem possíveis causas das alterações cognitivas identificadas, como por exemplo depressão, uso abusivo de álcool e drogas, infecções no SNC entre outras¹². Diante deste pressuposto as duas pacientes que preencheram os critérios de inclusão, porém apresentaram fatores confusionais no momento da classificação das alterações cognitivas foram encaminhadas as especialidades médicas específicas para investigação, tratamento e remissão dos sintomas e por este motivo não constam nas análises subsequentes da referida pesquisa.

A única paciente classificada com HAD não conseguiu completar a maioria dos testes neuropsicológicos do protocolo de avaliação, sendo o seu diagnóstico baseado na observação clínica, por este motivo a mesma também foi retirada das análises a seguir.

8.2. Dados Sociodemográficos e Clínicos

A média de idade das participantes foi de 48 anos (DP= 8,9), escolaridade média de 11 anos (DP= 3,0) e a maioria delas relatou estar empregada (n=27;62,8%). O diagnóstico de HIV ocorreu há mais de 10 anos para 81,4% (n=35) da amostra, e a principal forma de transmissão do vírus foi através do mecanismo sexual (n= 37; 86%)

Tabela 1 – Características sociodemográficas das mulheres vivendo com HIV, conforme classificação cognitiva. Resultados baseados no autorrelato.

Variável	Categoria	Total (43)	Normal (26)	ANI (10)	MND (7)	P
Idade (anos) média ± DP		48,0 (8,9)	47,6 (8,9)	49,9 (7,5)	46,4 (12,1)	0,6*
Escolaridade (anos) média ± DP		11,0 (3,0)	11,4 (3,3)	10,4 (1,2)	10,1 (3,2)	0,5*
Ocupação	Trabalho fixo com direitos	16 (37,2%)	10 (38,5%)	4 (40%)	2 (28,6%)	0,8**
	Trabalho fixo sem direitos	3 (7%)	3 (11,5%)	0	0	
	Trabalho por conta própria às vezes	8 (18,6%)	4 (15,4%)	2 (20%)	2 (28,6%)	
	Desempregada	1 (2,3%)	0	1 (10%)	0	
	Do lar	10 (23,3%)	5 (19,3%)	3 (30%)	2 (28,6%)	
	Beneficiária	4 (9,3%)	3 (11,5%)	0	1 (14,2%)	
	Estudante	1 (2,3%)	1 (3,8%)	0	0	
Tempo de Diagnóstico	1 a 5 anos	1 (2,3%)	1 (3,8%)	0	0	0,1**
	6 a 10 anos	7 (16,3%)	3 (11,6%)	3 (30%)	1 (14,3%)	
	Acima de 10 anos	35 (81,4%)	22 (84,6%)	7 (70%)	6 (85,7%)	
Forma de Transmissão	Sexual	37 (86%)	24 (92,4%)	6 (60%)	7 (100%)	0,4**
	Perfuro Cortante	1 (2,3%)	1 (3,8%)	0	0	
	Transfusão	1 (2,3%)	0	1 (10%)	0	
	Não Sabe	4 (9,3%)	1 (3,8%)	3 (30%)	0	

* ANOVA, ** Qui-Quadrado. ANI: alteração neurocognitiva assintomática; MND: comprometimento neurocognitivo leve

Referente aos dados clínicos, a média da contagem dos linfócitos T CD4⁺ das participantes foi de 860,6 mm³ (DP = 530,2 mm³), sendo que a maioria (n=39; 90,7%) apresentou carga viral indetectável. Não foi encontrada significância estatística na análise clínica laboratorial na associação entre as variáveis em função da classificação de HAND, como mostra a Tabela 2.

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais das mulheres vivendo com HIV, conforme classificação cognitiva.

Variável	Categoria	Total (43)	Normal (26)	ANI (10)	MND (7)	P
CD4+ células/ mm ³ média ± DP	Início Tratamento	508,3 (453,7)	557,2 (440,8)	515,7 (545,1)	338,6 (431,7)	0,7*
CD4+ células/ mm ³ média ± DP	Atual	860,6 (530,2)	849,2 (534,7)	860,2 (645,6)	901,7 (467,7)	0,9*
Carga Viral média ± DP	Detectável	4 (9,3%)	2 (7,6%)	1 (10%)	1 (14,7%)	0,9**
	Indetectável	39 (90,7%)	24 (92,3%)	9 (90%)	6 (85,7%)	
Nadir CD4+ células/ mm ³ média ± DP			348,34 (237,03)	387,55 (449,88)	227,42 (285,18)	0,5*
Glicose média ± DP	<100 mg/dl		90,1 (6,8)	95,6 (9,3)	95,8 (7,2)	0,2*
Colesterol Total média ± DP	<190 mg/dl		188,3 (39,7)	171,4 (31,5)	172,5 (33,5)	0,4*
Colesterol HDL média ± DP	> 40 mg/dl		52,7 (14,2)	54,3 (17,7)	46,5 (13,1)	0,5*
Colesterol LDL média ± DP	< 130 mg/dl		113,4 (31,7)	96,3 (26,3)	106,1 (25,0)	0,4*
Triglicérides média ± DP	< 150 mg/dl		116,6 (64,8)	113,4 (54,7)	102,7 (29,7)	0,8*
Creatinina média ± DP	0,5 a 1,1 mg/dl		1,1 (0,5)	0,8 (0,3)	1,2 (0,9)	0,7*
Ureia média ± DP	13 a 43 mg/dl		26,4 (7,0)	31,7 (5,1)	27,8 (6,0)	0,08*
Sífilis	Sim	1 (2,3%)	1 (3,8%)	0	0	0,7**
	Não	42 (97,7%)	25 (96,2%)	10 (100%)	10 (100%)	
CPE	<=6	38 (88,4%)	22 (84,6%)	10 (100%)	6 (85,7%)	0,6**
	>6	5 (11,6%)	4 (15,4%)	0	1 (14,3%)	

* ANOVA, ** Qui-Quadrado. ANI: alteração neurocognitiva assintomática; MND: comprometimento neurocognitivo leve; CPE: eficácia de penetração no sistema nervoso central

Buscou-se identificar a frequência de possíveis fatores protetivos e também de risco que poderiam influenciar o processo de envelhecimento saudável e contribuir para o aparecimento e manutenção da HAND. Dentre as variáveis de risco estudadas temos que 16,3% (n=7) relataram ser tabagistas,

37,2% (n=16) faziam uso de bebida alcoólica frequentemente, 83,7% (n=36) relataram ser sedentárias e 53,5% (n=23) da amostra apresentaram quadro de obesidade segundo os critérios do índice de massa corpórea (IMC) medido regularmente pela equipe de saúde do ambulatório. Dentre as variáveis de proteção temos que 16,3% (n=7) das pacientes realizavam atividade física regularmente, ao menos 1 vez por semana, e 53,5% (n=23) possuíam o hábito de leitura diário e/ou semanal.

Tabela 3 – Fatores de risco e fatores de proteção às mulheres vivendo com HIV, conforme classificação cognitiva.

Variável	Categoria	Total (43)	Normal (26)	ANI (10)	MND (7)	P
Tabagista	Sim	7 (16,3%)	4 (15,4%)	2 (20%)	1 (14,3%)	**0,9
	Não	36 (83,7%)	22 (84,6%)	8 (80%)	6 (85,7%)	
Consumo de bebida alcoólica	Sim	16 (37,2%)	10 (38,5%)	3 (30%)	3 (42,8%)	** 0,6
	Não	27 (62,8%)	16 (61,5%)	7 (70%)	4 (57,2%)	
Sedentarismo	Sim	36 (83,7%)	20 (76,9%)	9 (90%)	7 (100%)	** 0,6
	Não	7 (16,3%)	6 (23,1%)	1 (10%)	0 (%)	
Obesidade	Sim	23 (53,5%)	14 (53,8%)	4 (40%)	5 (71,4%)	**0,5
	Não	20 (46,5%)	12 (46,2%)	6 (60%)	2 (28,6%)	
Atividade Física	Sim	7 (16,3%)	6 (23,1%)	1 (10%)	0 (%)	** 0,7
	Não	36 (83,7%)	20 (76,9%)	9 (90%)	7 (100%)	
Leitura	Sim	23 (53,5%)	16 (61,5%)	4 (40%)	3 (42,8%)	** 0,4
	Não	20 (46,5%)	10 (38,5%)	6 (60%)	4 (57,2%)	

** Qui-Quadrado. ANI: alteração neurocognitiva assintomática; MND: comprometimento neurocognitivo leve

8.3. Queixas Subjetivas Autorreferidas

8.3.1. Escalas de humor

Ao se analisar a classificação das alterações cognitivas com os resultados das escalas de Ansiedade, Depressão e Estresse, os valores obtidos não foram suficientes para expressar significância estatística, ou seja, não foi possível

observar diferenças entre as médias de cada escala quando comparado aos grupos de HAND.

Na amostra estudada, foi observado a presença de sintomas ansiosos em 39,5% (n=17) das participantes, e 30,2% (n=13) relataram sintomas depressivos. Referente aos níveis de estresse 16,3% (n=7) apresentaram a forma moderada e 16,3% (n=7) a forma grave. As participantes que apresentaram a forma sintomática de HAND também apresentaram maiores pontuações nas escalas de humor conforme tabela abaixo:

Tabela 4 – Autorrelato da presença de ansiedade, depressão e estresse em mulheres vivendo com HIV, conforme classificação cognitiva.

Variável	Normal (26)	ANI (10)	MND (7)	P
HADS Ansiedade média ± DP	7,3 (4,3)	5,3 (4,6)	9,1 (5,3)	0,2
HADS Depressão média ± DP	5,5 (3,4)	4,9 (5,2)	6,5 (4,1)	0,7
EADS Ansiedade média ± DP	8,8 (9,3)	3,4 (5,2)	10,5 (10,1)	0,1
EADS Depressão média ± DP	7,7 (7,8)	5,8 (7,6)	8,8 (7,1)	0,6
EADS Estresse média ± DP	13,5 (10,9)	8,4 (10,1)	10,8 (10,5)	0,4

ANI: alteração neurocognitiva assintomática; MND: comprometimento neurocognitivo leve; HADS: Escala hospitalar de ansiedade e depressão; EADS: Escala de depressão, ansiedade e estresse.

8.3.2. Escalas de Rastreio Cognitivo

Em relação às queixas subjetivas cognitivas, foi possível observar que conforme progressão da HAND as pacientes classificadas na forma MND apresentaram maior percepção de alteração em todos os aspectos avaliados. Foi encontrada significância estatística na associação entre classificação de HAND e a Escala de Atividade de Vida Diária de Lawton (AVD) ($p = <0,001$) conforme tabela abaixo:

Tabela 5 – Questionário Neurocognitivo Breve e Atividades da Vida Diária das mulheres vivendo com HIV, conforme classificação cognitiva. Resultados baseados no autorrelato

Variável	Categoria	Total (43)	Normal (26)	ANI (10)	MND (7)	P	Post Hoc
QNB - memória	Não	17 (39,5%)	7 (26,9%)	7 (70%)	3 (42,8%)	0,6	
	Sim	11 (25,6%)	6 (23,0%)	2 (20%)	3 (42,8%)		
	Às vezes	15 (34,9%)	13 (50%)	1 (10%)	1 (14,2%)		
QNB - lentidão	Não	26 (60,5%)	17 (65,3%)	6 (60%)	3 (42,8%)	0,4	
	Sim	8 (18,6%)	3 (11,5%)	2 (20%)	3 (42,8%)		
	Às vezes	9 (20,9%)	6 (23,0%)	2 (20%)	1 (14,2%)		
QNB - Atenção	Não	29 (67,4%)	16 (61,5%)	9 (90%)	4 (57,1%)	0,1	
	Sim	8 (18,6%)	4 (15,3%)	1 (10%)	3 (42,8%)		
	Às vezes	6 (14,0%)	6 (23,0%)	0	0		
AVD - Lawton	Independência	35 (81,4%)	25 (96,1%)	10 (100%)	0	<0,001	C
	Dependência	8	1	0	7		
	Parcial	(18,6%)	(3,8%)		(100%)		

ANI: alteração neurocognitiva assintomática; MND: comprometimento neurocognitivo leve; QNB: Questionário neurocognitivo breve; AVD: Atividade de vida diária. A = Sem alteração x ANI; B = Sem alteração X MND; C = ANI X MND

Referente a *International HIV Dementia Scale* (IHDS), foi observada diferença estatística significativa ($p=0,04$) somente na variável memória, sendo corroborado por outros instrumentos utilizados na pesquisa. Os dados referentes à distribuição da pontuação de acordo com cada categoria se encontram na tabela a seguir.

Tabela 6 - International HIV Dementia Scale (IHDS) das mulheres vivendo com HIV, conforme classificação cognitiva

Variável	Normal (26)	ANI (10)	MND (7)	P	Post Hoc
Rapidez Motora média ± DP	3,8 (0,5)	3,6 (1,0)	3,0 (1,0)	0,07	
Rapidez Psicomotora média ± DP	3,1 (0,7)	2,8 (0,9)	2,4 (1,8)	0,92	
Memória média ± DP	2,8 (1,0)	1,8 (0,8)	3,0 (0,7)	0,04	A

ANI: alteração neurocognitiva assintomática; MND: comprometimento neurocognitivo leve. A = Sem alteração x ANI; B = Sem alteração X MND; C = ANI X MND

8.4. Avaliação neuropsicológica

A análise do desempenho de cada teste da bateria neuropsicológica formal mostrou que houve significância estatística entre os grupos na maioria dos testes utilizados, exceto, na tarefa dígitos que se refere a memória operacional e na tarefa de fluência verbal que se refere ao funcionamento executivo. Também foi observado diferenças entre os grupos na análise Post Hoc, ou seja, os pacientes com a forma MND apresentaram maiores prejuízos principalmente na memória tardia, na memória visual imediata e na velocidade motora. A tabela 7 apresenta os resultados para cada um dos grupos, bem como as estatísticas inferenciais e os valores de significância.

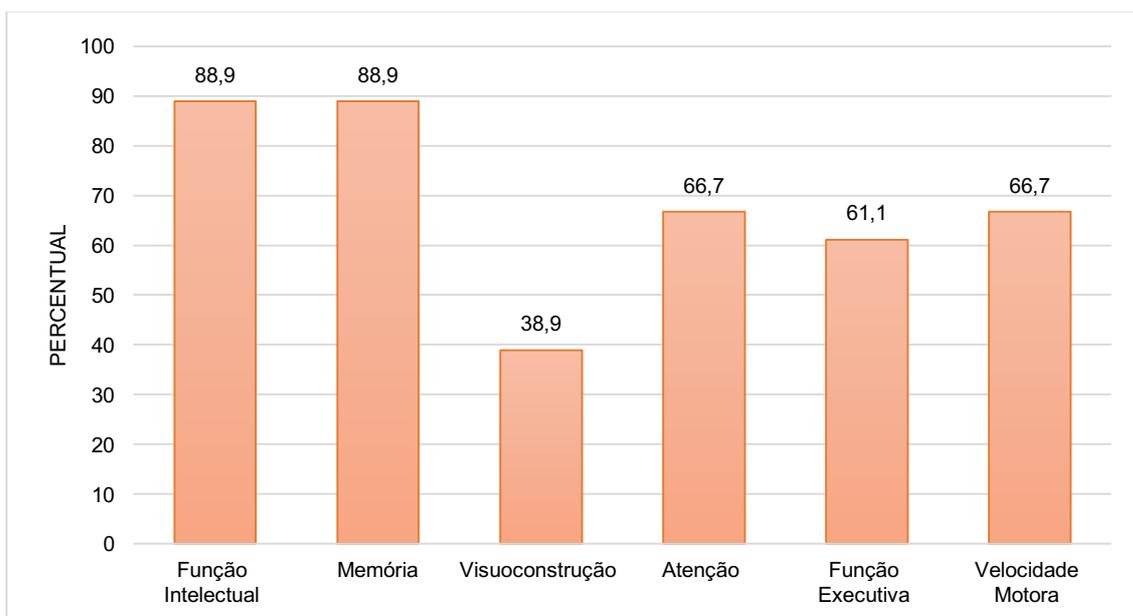
Tabela 7 – Resultados neuropsicológicos das mulheres vivendo com HIV, conforme classificação cognitiva.

Domínio Cognitivo	Teste cognitivo	Normal (n=26)	ANI (n=10)	MND (n=7)	P	Post Hoc
Função Intelectual	Vocabulário média ± DP	26,7 (7,1)	17,6 (5,5)	21,0 (3,9)	0,001	A
	Raciocínio Matricial média ± DP	12,8 (4,4)	7,4 (2,5)	9,8 (2,2)	<0,001	A e B
	QI estimado média ± DP	85,3 (10,6)	73,8 (8,7)	77,0 (10,5)	0,009	A
Memória	Dígitos média ± DP	12,3 (3,4)	11,0 (3,5)	9,8 (2,2)	0,18	
	HVLT –Imediata média ± DP	20,3 (4,3)	15,1 (3,6)	16,4 (3,2)	0,003	A
	HVLT – Tardia média ± DP	7,0 (2,0)	4,1 (1,7)	3,5 (2,5)	<0,001	A e B
	HVLT – Reconhecimento média ± DP	10,1 (4,5)	7,0 (3,8)	7,0 (4,8)	0,007	A
	Rey- Imediata média ± DP	15,8 (6,4)	7,6 (4,2)	9,3 (6,3)	0,001	A B C
	Rey – Tardia média ± DP	14,6 (6,2)	8,1 (4,6)	9,0 (6,6)	0,008	A
Visuoconstrução	Rey – cópia média ± DP	32,7 (4,5)	27,6 (7,0)	28,1 (9,3)	0,04	A
Atenção	Trail Making test A média ± DP	40,2 (15,5)	54,5 (18,2)	58,0 (3,2)	0,04	
	Trail Making test B média ± DP	87,3 (41,1)	128,1 (40,3)	131,1 (55,2)	0,01	A
Função Executiva	FAS média ± DP	36,6 (11,2)	30,0 (9,2)	27,2 (9,6)	0,06	
Velocidade Motora	GR-MD média ± DP	72,5 (14,0)	81,7 (17,9)	93,9 (30)	0,02	B
	GR- MND média ± DP	83,2 (13,3)	107,4 (30,1)	111,1 (48,6)	0,01	A e B

ANI: alteração neurocognitiva assintomática; MND: comprometimento neurocognitivo leve; QI: coeficiente intelectual, HVLT: Hopkins Verbal Learning Test, GR – MD: grooved mão dominante, GR- MND: grooved mão não dominante. A = Sem alteração x ANI; B = Sem alteração X MND; C = ANI X MND

Dentre os domínios avaliados os que mais apresentaram prejuízo entre as MVHIV com alteração cognitiva foram o funcionamento intelectual (n=16; 88,9%) e a memória (n=16; 88,9%) conforme figura abaixo:

Figura 3. Frequência de alterações cognitivas por domínios em mulheres vivendo com HIV.



9. Discussão

Em nosso estudo foi identificado uma prevalência de 39,1% de HAND entre as pacientes avaliadas. Este número vai de encontro com a literatura recente que cita uma variância entre 15 a 50% de prevalência a depender do país, da população investigada e dos instrumentos utilizados^{13,25,52,53}. Outro fator importante identificado foi a incidência de somente 1 caso de demência (HAD), fato também observado em outros estudos e que está associado com a introdução da terapia antirretroviral combinada (HAART) que colaborou para a diminuição da ocorrência de infecções oportunistas e conseqüentemente na melhoria da qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV^{13,52}.

Apesar da introdução da HAART a prevalência das alterações cognitivas nas formas assintomática e leve ainda é um fator que gera grandes discussões. A sua origem não foi totalmente compreendida, muitos autores consideram variáveis clínicas como carga viral, contagem de linfócitos T CD4+, Nadir CD4+ e alterações metabólicas como fatores de risco para o desenvolvimento da HAND^{26,28,54}.

Eliis et. al. (2011)⁵⁵ avaliaram 1525 pessoas vivendo com HIV através de uma ampla bateria neuropsicológica em associação aos dados clínicos e sociodemográficos. Os pesquisadores identificaram que os indivíduos infectados pelo HIV que nunca apresentaram contagens baixas de linfócitos T CD4+, tinham um risco menor de desenvolver HAND em comparação a aqueles com histórico de imunossupressão grave⁵⁵. McCombe et. al. (2013)⁵⁶ realizaram um estudo em uma coorte longitudinal com 1320 pessoas vivendo com HIV sendo 90 previamente diagnosticados com HAND. Eles identificaram através da análise multivariável que o aumento da idade, o aumento da sobrevida, a baixa contagem de células T CD4+ e a alta carga viral permaneceram preditivos de HAND ($P < 0,05$), mesmo em um cenário de acesso universal aos cuidados médicos⁵⁶. Troncoso & Conterno (2015)¹⁵ avaliaram 114 pacientes infectados pelo HIV em um hospital público no interior de São Paulo e em suas análises o sexo feminino, baixa escolaridade e histórico de CD4 < 200 células/mm³ foram

variáveis significativas associados a HAND¹⁵. Valcour et. al. (2015)⁵⁷ avaliaram 994 mulheres (659 infectadas pelo HIV e 335 controles não-infectadas) através de uma bateria neuropsicológica e examinaram o desempenho cognitivo em relação à resistência a insulina entre os não diabéticos. Eles identificaram associação significativa entre as variáveis em uma coorte especificamente de mulheres que têm acesso ao tratamento antirretroviral e que, em grande parte, são aderentes ao tratamento. Para os autores esses dados confirmam a influência dos distúrbios metabólicos na era atual do tratamento e fornecem mais evidências de que fatores não específicos do HIV continuam a influenciar a cognição⁵⁷.

Em nosso estudo os dados laboratoriais coletados foram analisados e apesar das pacientes apresentarem carga viral indetectável (n=39; 90,7%), contagem de CD4 adequada e controle efetivo de comorbidades, uma elevada prevalência de HAND foi identificada. As variáveis clínicas mais relatadas na literatura como preditivos de HAND não apresentaram significância estatística e esse fato pode estar associado ao tamanho da amostra, assim como ao perfil dos pacientes estudados. Por outro lado, baixo número de células T CD4+ e alto nível de carga viral plasmática, são mais frequentes em populações vulneráveis, em que o diagnóstico é muitas vezes tardio por falta de acesso aos serviços de saúde e/ou desconhecimento sobre a infecção pelo HIV⁵⁸, sendo este perfil populacional diferente da coorte deste estudo.

Algumas características específicas ganharam atenção nos últimos anos devido a mudança de perspectiva quanto ao tratamento. Dado a sobrevivência proporcionada pela HAART é cada vez mais comum nos depararmos com pessoas vivendo com HIV acima dos 50 anos, e a idade avançada é relatada em diversos estudos como mais um fator de risco para o aparecimento e progressão da HAND^{59,60}. O estresse oxidativo que ocorre no envelhecimento natural pode favorecer a replicação do HIV, e a presença do HIV, por sua vez, parece acelerar o processo natural de envelhecimento⁶⁰. Em nosso estudo, a média de idade foi de 48 anos (DP=8,9) e muitos autores consideram que a partir dos 50 anos pessoas vivendo com HIV começam a apresentar sinais de declínio cognitivo

prematturos quando comparados com a população em geral⁶⁰. Embora nossas análises não tenham encontrado significância estatística entre os grupos de HAND e as variáveis sociodemográficas, como a idade e a escolaridade, entendemos que a coorte estudada caminha para uma longevidade aumentada que associado aos efeitos secundários do HIV e da própria senescência, podem apresentar um risco aumentado de envelhecimento cerebral precoce e perda cognitiva refletindo diretamente na performance neuropsicológica e na qualidade de vida destes pacientes.

Um ponto de especificidade do nosso estudo refere-se a escolha de uma amostra integralmente do sexo feminino. Muitos autores sugerem a necessidade de pesquisas que considerem a heterogeneidade no grau e padrão das alterações cognitivas⁶¹. Inicialmente grande parte das pessoas vivendo com HIV era constituída em sua maioria por homens, porém nos últimos anos houve um aumento no número de contaminações entre as mulheres. Atualmente metade da população mundial que vive com a doença é composta pelo sexo feminino, o que implica na necessidade de compreensão sobre quais variáveis clínicas e psicológicas específicas podem afetar cognitivamente essas pacientes³⁰. Não há um consenso na literatura se mulheres soropositivas possuem um risco maior de desenvolver HAND quando comparadas com homens soropositivos²⁴. Existe uma preocupação de que as mulheres possam estar sujeitas a uma progressão mais rápida da doença, fato que pode estar relacionada às diferenças na resposta imune, nos fatores biológicos específicos e também a fatores psicossociais como por exemplo o transtorno depressivo²⁴.

Vários aspectos podem contribuir para a prevalência de transtornos psicológicos em pessoas vivendo com HIV, isso inclui a dificuldade de elaboração do diagnóstico, estresse por viver com uma doença crônica e estigmatizante, baixo suporte social e familiar⁶². Outros fatores também são frequentes nesta população como traumas, exposição a violência, instabilidade financeira, escasso acesso aos serviços públicos de saúde, baixa escolaridade, uso de drogas, relacionamentos abusivos entre outros⁶³. Esse quadro pode ser acentuado se considerarmos o sexo e a idade, mulheres e idosos de uma forma

geral apresentam maior vulnerabilidade para desenvolvimento de transtornos de humor^{53,60}. Um estudo realizado com 39 pacientes com 60 anos+ em acompanhamento no ambulatório do Hospital Emílio Ribas, observou que os fatores mais significativos considerados desencadeadores da depressão em pessoas vivendo com HIV foram dificuldade nos relacionamentos afetivo-sexuais e a exclusão social, afetando principalmente as mulheres⁶⁴. Identificamos uma frequência de 39,5% (n=17) de pacientes MVHIV com sintomatologia ansiosa e 30,2% (n=13) depressiva. Esses sintomas são relativamente comuns em pessoas vivendo com HIV e representam uma comorbidade significativa e que por vezes se apresenta concomitantemente com a HAND, exigindo um diagnóstico diferencial para correta intervenção e acompanhamento⁶⁵.

Rubin et. al. (2020)⁶⁵ avaliaram a associação de sintomas depressivos e alterações cognitivas entre mulheres e homens soropositivos e os compararam a um grupo controle não infectado. A amostra foi composta por 858 pessoas infectadas pelo HIV (429 mulheres; 429 homens) e 562 com sorologia negativa (281 mulheres; 281 homens), e apesar de uma maior frequência de depressão observada entre os homens, eles identificaram que as mulheres soropositivas com depressão tinham cinco vezes mais chances de apresentarem prejuízo cognitivo em comparação a todos os outros grupos⁶⁵. Fellow et. al. (2013)⁶⁶ avaliaram através de um protocolo neuropsicológico e psiquiátrico 191 pessoas vivendo com HIV e os dividiram em dois grupos, um com pacientes com episódio de depressão maior e outro sem depressão⁶⁶. Eles identificaram que os pacientes diagnosticados com depressão apresentaram um desempenho cognitivo significativamente inferior quando comparado ao outro grupo. Os déficits principais foram nos domínios da memória, velocidade motora e funcionamento executivo que são característicos do comprometimento cognitivo associado ao HIV na era HAART^{18,66}.

Este estudo não apresentou significância estatística ao analisar a presença de sintomas de ansiedade, depressão e estresse e os grupos de HAND, porém é importante ressaltar que mesmo não havendo significância, os resultados obtidos mostraram que as pacientes com MND apresentaram pontuações

maiores de sintomas de ansiedade e depressão quando comparado as pacientes dos outros dois grupos. Uma explicação pertinente refere-se ao fato desses sintomas não serem exclusivos dos quadros de ansiedade e depressão, sendo muito presente também no comprometimento cognitivo. Atribuir as alterações cognitivas aos transtornos de humor e não ao HIV é um desafio, pois eles podem ser um fator causal e/ou um efeito do próprio comprometimento^{66,67}. A etiologia e a fisiopatologia do transtorno depressivo permanecem amplamente desconhecidas, devido à complexidade genética e às interações envolvidas. Os sintomas depressivos apresentam natureza duradoura e além da alteração de humor, eles se manifestam no âmbito cognitivo (dificuldade para tomar decisão, preocupações excessivas, pensamentos distorcidos, sentimentos de culpa e ideação suicida) e neurovegetativos (alteração do sono, do apetite, anedonia)⁶⁸. Como a prevalência de transtornos psicológicos e dos déficits cognitivos entre as pessoas vivendo com HIV permanece alta quando comparado com a população geral, torna-se necessário mais pesquisas que consigam caracterizar essas condições concomitantes^{66,69}.

Um fator relevante para compreensão do declínio cognitivo nas pessoas vivendo com HIV se refere aos hábitos de vida que incluem atividade física, atividades de lazer, uso abusivo de álcool e outras drogas, tabagismo, obesidade entre outros. Os hábitos de vida podem contribuir de forma positiva ou negativa no curso do envelhecimento dessa população, sendo muitas vezes causa principal de comprometimento cognitivo e/ou agindo de forma secundária como por exemplo pacientes com doenças metabólicas concomitantes⁷⁰. Em nosso estudo buscamos quantificar fatores protetivos e também fatores de risco que pudessem influenciar o aparecimento e progressão da HAND nas MVHIV, porém não identificamos diferenças estatísticas entre os grupos. Entretanto o estudo dos hábitos de vida da nossa coorte se mostra extremamente relevante, pois podem ser indicativos de desenvolvimento de doenças secundárias como hipertensão e diabetes, como no aparecimento e manutenção dos transtornos de ansiedade e depressão.

Outro aspecto importante identificado em nosso estudo foram as queixas subjetivas (QS) autorreferidas pelas pacientes. Conforme progressão da HAND as pacientes com a forma MND apresentaram maior percepção dos déficits tanto cognitivos como funcionais, corroborando para uma melhor especificidade no diagnóstico. Segundo os critérios de Frascati o paciente com a forma sintomática da HAND apresenta além do comprometimento neuropsicológico em pelo menos dois domínios distintos, um leve declínio funcional tanto nas atividades básicas como instrumentais¹². No entanto é importante ressaltar que 73% (n=19) das MVHIV que não apresentaram comprometimento cognitivo, apresentaram QS frequente de memória. A literatura aponta que o declínio cognitivo subjetivo é caracterizado pela autoexperiência de deterioração do desempenho cognitivo não detectada objetivamente por meio de testes neuropsicológicos formais, podendo ser um marcador clínico precoce que precede o comprometimento cognitivo leve⁷¹.

Diversos estudos concluíram que pessoas com QS apresentam algum nível de comprometimento cognitivo e estão em um grupo com maior risco de mortalidade⁷². Uma pesquisa prospectiva realizada com indivíduos com 65 anos ou mais, sem diagnóstico prévio de declínio cognitivo, foi realizada visando estudar a relação entre queixas subjetivas e a incidência de demência⁷³. Ao todo 126 participantes desenvolveram demência durante cinco anos de acompanhamento. Descobriu-se que a deterioração subjetiva da memória precede o desenvolvimento de demência em pessoas idosas com resultados de triagem cognitiva normais⁶⁵. Outro estudo recente avaliou a associação entre a intensidade das queixas subjetivas e marcadores de alterações cerebrais em pacientes sem diagnóstico prévio de demência⁷⁴. Foi observado que a intensidade das queixas subjetivas não apenas afetou a memória, mas também no declínio das atividades da vida diária sendo associada a marcadores de degeneração cerebral⁷⁴.

Como medida para a presença e intensidade das QS em nossa amostra, utilizamos o Questionário Neurocognitivo Breve (QNB) que se refere a uma escala de triagem recomendada pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos do Ministério da Saúde do Brasil³⁸. Apesar de não apresentar diferença estatística significativa, o mesmo se mostrou sensível a algumas alterações cognitivas auxiliando no processo de triagem das pacientes. Com isso ressalta-se a importância dos processos de triagem e de intervenção precoce em todos os pacientes que embora não apresentem um desempenho cognitivo abaixo do esperado, podem através das queixas subjetivas compor um grupo de risco para demência.

Outro instrumento de triagem utilizado foi a *International HIV Dementia Scale* (IHDS), que assim como o QNB também pode ser utilizada de forma rápida e não sofre a influência da escolaridade³⁹. Alguns autores relatam que devido a alta sensibilidade e baixa especificidade o IHDS não se mostra como um instrumento de triagem adequado, principalmente dos quadros assintomático e leve^{75,76}. Frente a isto eles sugerem uma mudança no ponto de corte de ≤ 10 para ≤ 11 contribuindo para uma precisão mais ampla em relação a todos os quadros de HAND⁷⁶⁻⁷⁸. De Almeida et. al. (2017)⁷⁹ examinaram a precisão do IHDS em 108 participantes brasileiros (incluindo 60 pessoas infectadas pelo HIV) que foram submetidos ao instrumento de triagem e também a uma bateria neuropsicológica abrangente. Neste estudo a sensibilidade e especificidade para HAND usando o ponto de corte IHDS padrão de 10 foram 36% e 75%, respectivamente. O melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade foi alcançado com um ponto de corte modificado de 11,5, que resultou em sensibilidade de 72% e especificidade de 58%⁷⁹. Os autores sugerem que no contexto de avaliação dos pacientes com HIV, outras combinações de instrumentos breves podem ser mais precisos do que somente o uso do IHDS⁷⁹.

Recentemente Rosca et. al. (2021)⁸⁰ realizaram uma revisão sistemática da literatura pesquisando evidências sobre a precisão do IHDS para o diagnóstico de HAND. Quinze estudos foram selecionados com pontos de corte variando entre os escores de 6 a 12. Apesar do IHDS ter sido elaborado inicialmente para a triagem de casos de demência, os pesquisadores concluíram que o ponto de corte 10 também apresenta precisão diagnóstica razoável para os casos assintomático e leve⁸⁰. Em nosso trabalho a IHDS não foi utilizada somente

como um instrumento de triagem, pois avaliamos todas as pacientes independente da pontuação. O objetivo foi possibilitar uma avaliação mais abrangente e verificarmos a sua utilidade na população estudada. Utilizando o ponto de corte recomendado pelo instrumento alcançamos uma sensibilidade de 65,2% e especificidade de 50%, apresentando diferença estatística significativa ($p=0,04$) no quesito memória.

Em relação aos dados neuropsicológicos, a análise do desempenho de cada categoria mostrou que houve significância estatística entre os grupos na maioria dos testes utilizados, exceto, na tarefa dígitos que se refere a memória operacional e na tarefa de fluência verbal que se refere ao funcionamento executivo. Além do declínio significativo na função cognitiva memória, corroborado por outros instrumentos, outro fator relevante observado refere-se ao déficit no coeficiente intelectual (QI) estimado das pacientes com alteração, sendo observado em 88,9% ($n=16$) delas. O QI é formado basicamente por dois tipos de inteligência, a cristalizada que se refere às habilidades e conhecimentos adquiridos ao longo da vida, e a fluida que se refere às habilidades para resolução de problemas e raciocínio lógico que independem de conhecimento prévio (inato)⁸¹. Por se tratar de uma pesquisa de cunho transversal não tivemos a oportunidade de avaliar o QI pré-mórbido desses pacientes e realizar correlações de causa e efeito em relação à progressão da HAND. Entretanto, o nível de QI faz parte de uma concepção maior chamada reserva cognitiva, que se refere à capacidade do cérebro de lidar com os efeitos do processo neurodegenerativo e minimizar as manifestações clínicas⁸³. Fatores como escolaridade, realização ocupacional, envolvimento em atividades de lazer, atividades físicas, relacionamentos sociais saudáveis e nível de leitura contribuem para o aumento da reserva cognitiva^{82,83}.

Em um estudo realizado com 155 pessoas vivendo com HIV sendo 54 controles, 49 com ANI, 24 com MDN e 28 com AIDS, os pesquisadores identificaram durante 12 meses de acompanhamento, que independente do estado da doença os participantes com QI acima da média não apresentaram declínio cognitivo no decorrer do tempo em comparação com aqueles que

tiveram QI médio⁸⁴. Para os pesquisadores, esses resultados reforçam a teoria da reserva cognitiva e o QI pré-mórbido como boas estimativas para a vulnerabilidade cognitiva destes pacientes⁸⁴. Em outro estudo pesquisadores avaliaram o perfil neuropsicológico de 86 pacientes soropositivos (53 sem alteração cognitiva, 16 com a forma ANI e 17 com a forma MND) e também verificaram a disponibilidade de reserva cognitiva através de uma pontuação combinada incluindo os anos de educação, QI verbal estimado e maior realização ocupacional⁸⁵. Eles identificaram que os pacientes com a forma MND da HAND tiveram pontuações de reserva mais baixas em relação aos outros grupos, sugerindo que as pessoas vivendo com HIV com alta reserva cognitiva têm uma melhor capacidade de neutralizar os comprometimentos cognitivos mantendo a independência funcional e diária⁸⁵. A reserva cognitiva não é fixa e pode ser adquirida e aprimorada ao longo da vida, contribuindo para retardar e/ou minimizar os efeitos da demência⁸³. Por sua vez os fatores de risco comportamentais como uso e/ou abuso de drogas, bebidas alcoólicas, sedentarismo e baixa qualidade nas relações sociais estabelecidas, podem contribuir para um envelhecimento precoce e também no surgimento de comorbidades clínicas²⁹. Com isso entende-se que além dos dados laboratoriais é extremamente relevante que a equipe médica se inteire sobre as condições psicossociais as quais o paciente está inserindo que podem impactar diretamente na qualidade de vida, no envelhecimento saudável e na adesão ao tratamento.

A escolha de uma ampla bateria de testes neuropsicológicos nos permitiu caracterizar a amostra de MVHIV e identificar déficits cognitivos que vão ao encontro com outras pesquisas que também apresentaram padrão similar de declínio. Maki et. al. (2015)⁸⁶ realizaram um estudo transversal através de uma análise abrangente dos dados cognitivos e do status do HIV em relação a diversos preditivos de mulheres do Women's Interagency HIV Study (WIHS). A amostra foi composta por 1521 participantes, sendo 1019 HIV+, que foram submetidos a uma extensa bateria neuropsicológica. Em comparação ao grupo não infectado, as mulheres soropositivas tiveram pior desempenho nas funções de atenção, velocidade psicomotora e memória (aprendizagem, tardia e

reconhecimento). Os pesquisadores concluíram que as pacientes com um nível de leitura mais baixo e também com comorbidades relacionadas ao HIV eram mais suscetíveis a desenvolver alterações cognitivas⁸⁶. Em outro estudo também realizado com as pacientes do WIHS Rubin et. al. (2015)⁸⁷ investigaram a associação entre o estresse percebido e o desempenho em testes neuropsicológicos de uma amostra composta por 1009 mulheres soropositivas e 496 mulheres com sorologia negativa. Os pesquisadores identificaram que houve uma interação entre o HIV e o estresse, indicando que, no contexto do HIV, as mulheres que viviam mais estresse exibiam memória verbal mais pobre em comparação com as mulheres que viviam menos estresse⁸⁷.

Outro aspecto observado em nosso estudo foi a quantidade de pacientes com a forma ANI da HAND (n=10), sendo muito próxima da quantidade de pacientes com a forma MND (n=7). Este dado mostra-se significativo pois apesar dos pacientes assintomáticos não apresentarem prejuízos sociais e laborais a literatura aponta que eles possuem um risco 2 vezes maior de progredir para HAND sintomática em comparação aos pacientes sem alteração cognitiva^{88,89}.

A identificação da alta prevalência de HAND na nossa coorte mostra-se como um sinal de alerta, pois esses pacientes possuem acesso ao melhor tratamento medicamentoso disponível, se caracterizam por indivíduos com alto grau de adesão ao tratamento, prevalência de carga viral indetectável e quase inexistência de doenças oportunistas. Apesar deste cenário promissor, as pacientes da nossa amostra mostraram-se vulneráveis cognitivamente por razões ainda não totalmente compreendidas, sendo necessário mais estudos que possam identificar fatores preditivos de declínio cognitivo, sejam eles clínicos, sociodemográficos e/ou psicológicos.

Com relação aos diferenciais deste estudo tem-se a possibilidade de analisar o perfil neuropsicológico exclusivamente feminino de pacientes que fazem parte de uma coorte clinicamente controlada, e também a extensa bateria neuropsicológica utilizada, composta por instrumentos de rastreio, escalas de

humor e testes cognitivos padronizados para a população brasileira, aumentando o rigor e a fidedignidade dos nossos achados.

Limitações do estudo

A presente pesquisa foi conduzida durante o período da pandemia pelo SARS-coV-2. Inicialmente não sabíamos o impacto que ela teria em nossa sociedade, mas com o seu avanço e as regras de distanciamento social a incerteza permeia tanto os pesquisadores como os pacientes. O processo de coleta de dados precisou ser paralisado três vezes durante o curso da pesquisa, e por esse motivo temos como grande limitação o tamanho da amostra. Vale ressaltar que a equipe de psicologia do ambulatório ADEE 3002 irá dar continuidade às avaliações neuropsicológicas e temos como pressuposto que o aumento do número de pacientes reforce os resultados encontrados até o momento.

Consideramos como outra limitação a não utilização de exames de imagem, como a ressonância magnética, em associação com os resultados neuropsicológicos. Dado a vulnerabilidade cognitiva encontrada em nosso estudo, é possível que os exames acrescentassem maior especificidade às análises realizadas.

10. Conclusões

1) Foi identificado uma prevalência de 43,5 % (n=20) de pacientes MVHIV com comprometimento cognitivo, sendo 39,1% (n=18) associados a infecção pelo HIV e 4,4% (n=2) as alterações eram referentes a fatores confusionais.

2) Entre as MVHIV com HAND, 55,5% (n=10) apresentaram a forma ANI, 38,9% (n=7) a forma MND e 5,6% (n=1) a forma HAD.

3) Não foi encontrada significância estatística na análise clínica laboratorial na associação entre as variáveis em função da classificação de HAND.

4) Foi observado a presença de sintomas ansiosos em 39,5% (n=17) das participantes, e 30,2% (n=13) relataram sintomas depressivos. Referente aos níveis de estresse 16,3% (n=7) apresentaram a forma moderada e 16,3% (n=7) a forma grave. Ao se analisar a classificação das alterações cognitivas com os resultados das escalas de Ansiedade, Depressão e Estresse, os valores obtidos não foram suficientes para expressar significância estatística, ou seja, não foi possível observar diferenças entre as médias de cada escala quando comparado aos grupos de HAND.

Referências Bibliográficas

- 1 - Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep;1(1):a006841. doi: 10.1101/cshperspect.a006841. PMID: 22229120; PMCID: PMC3234451.
- 2 - Christo PP. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e Aids [Cognitive alterations associated with HIV-1 infection and AIDS]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2010 Mar-Apr;56(2):242-7. Portuguese. doi: 10.1590/s0104-42302010000200027. PMID: 20499003.
- 3 - Rojas-Celis V, Valiente-Echeverría F, Soto-Rifo R, Toro-Ascuy D. New Challenges of HIV-1 Infection: How HIV-1 Attacks and Resides in the Central Nervous System. *Cells*. 2019 Oct 13;8(10):1245. doi: 10.3390/cells8101245. PMID: 31614895; PMCID: PMC6829584.
- 4 - Hong S, Banks WA. Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain Behav Immun*. 2015 Mar;45:1-12. doi: 10.1016/j.bbi.2014.10.008. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25449672; PMCID: PMC4342286.
- 5 - Zayyad Z, Spudich S. Neuropathogenesis of HIV: from initial neuroinvasion to HIV-associated neurocognitive disorder (HAND). *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015 Mar;12(1):16-24. doi: 10.1007/s11904-014-0255-3. PMID: 25604237; PMCID: PMC4741099.
- 6 - Nightingale, S., Winston, A., Letendre, S., Michael, B. D., McArthur, J. C., Khoo, S., & Solomon, T. (2014). Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. *The Lancet. Neurology*, 13(11), 1139–1151. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70137-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70137-1)
- 7 - Eggers, C., Arendt, G., Hahn, K., Husstedt, I. W., Maschke, M., Neuen-Jacob, E., Obermann, M., Rosenkranz, T., Schielke, E., Straube, E., & German Association of Neuro-AIDS und Neuro-Infectiology (DGNANI) (2017). HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of neurology*, 264(8), 1715–1727. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8503-2>
- 8 - Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, Haughey N, Slusher B, Pletnikov M, Mankowski JL, Brown A, Volsky DJ, McArthur JC. HIV-associated neurocognitive disorder--pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016 Apr;12(4):234-48. doi: 10.1038/nrneurol.2016.27. Epub 2016 Mar 11. Erratum in: *Nat Rev Neurol*. 2016 May;12(5):309. PMID: 26965674; PMCID: PMC4937456.
- 9 - McArthur JC. HIV dementia: an evolving disease. *J Neuroimmunol*. 2004 Dec;157(1-2):3-10. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.08.042. PMID: 15579274.

- 10 - McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Ann Neurol*. 2010 Jun;67(6):699-714. doi: 10.1002/ana.22053. PMID: 20517932.
- 11 - Brew BJ, Chan P. Update on HIV dementia and HIV-associated neurocognitive disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Aug;14(8):468. doi: 10.1007/s11910-014-0468-2. PMID: 24938216.
- 12 - Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, Gisslen M, Grant I, Heaton RK, Joseph J, Marder K, Marra CM, McArthur JC, Nunn M, Price RW, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007 Oct 30;69(18):1789-99. doi: 10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b. Epub 2007 Oct 3. PMID: 17914061; PMCID: PMC4472366.
- 13 - Sacktor N. Changing clinical phenotypes of HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol*. 2018 Apr;24(2):141-145. doi: 10.1007/s13365-017-0556-6. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28752495; PMCID: PMC5787044.
- 14 - Nunes, Altacílio Aparecido et al. Análise do perfil de pacientes com HIV/Aids hospitalizados após introdução da terapia antirretroviral (HAART). *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. 2015, v. 20, n. 10 [Acessado 10 agosto 2021], pp. 3191-3198. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-812320152010.03062015>>. ISSN 1678-4561. <https://doi.org/10.1590/1413-812320152010.03062015>.
- 15 - Troncoso FT, Conterno Lde O. Prevalence of neurocognitive disorders and depression in a Brazilian HIV population. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015 Jul-Aug;48(4):390-8. doi: 10.1590/0037-8682-0034-2015. PMID: 26312927.
- 16 - Cysique LA, Brew BJ. Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS: a review. *Neuropsychol Rev*. 2009 Jun;19(2):169-85. doi: 10.1007/s11065-009-9092-3. Epub 2009 May 9. PMID: 19424802.
- 17 - Wei J, Hou J, Su B, Jiang T, Guo C, Wang W, Zhang Y, Chang B, Wu H, Zhang T. The Prevalence of Frascati-Criteria-Based HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND) in HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020 Dec 1;11:581346. doi: 10.3389/fneur.2020.581346. PMID: 33335509; PMCID: PMC7736554.
- 18 - Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, Woods SP, Ake C, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Rivera-Mindt M, Vigil OR, Taylor MJ, Collier AC, Marra CM, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I; CHARTER Group. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010 Dec 7;75(23):2087-96. doi: 10.1212/WNL.0b013e318200d727. PMID: 21135382; PMCID: PMC2995535.

19 - Portilla I, Reus S, León R, van-der Hofstadt C, Sánchez J, López N, Boix V, Merino E, Portilla J. Neurocognitive Impairment in Well-Controlled HIV-Infected Patients: A Cross-Sectional Study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2019 Jul;35(7):634-641. doi: 10.1089/AID.2018.0279. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30880401.

20 - Yusuf AJ, Hassan A, Mamman AI, Muktar HM, Suleiman AM, Baiyewu O. Prevalence of HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND) among Patients Attending a Tertiary Health Facility in Northern Nigeria. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2017 Jan/Feb;16(1):48-55. doi: 10.1177/2325957414553839. Epub 2016 Jun 23. PMID: 25331222; PMCID: PMC4404171.

21 - Mugendi AG, Kubo MN, Nyamu DG, Mwaniki LM, Wahome SK, Haberer JE. Prevalence and Correlates of Neurocognitive Disorders among HIV Patients on Antiretroviral Therapy at a Kenyan Hospital. *Neurol Res Int*. 2019 Oct 30;2019:5173289. doi: 10.1155/2019/5173289. PMID: 31781391; PMCID: PMC6875169.

22 - Marin-Webb V, Jessen H, Kopp U, Jessen AB, Hahn K. Validation of the International HIV Dementia Scale as a Screening Tool for HIV-Associated Neurocognitive Disorders in a German-Speaking HIV Outpatient Clinic. *PLoS One*. 2016 Dec 19;11(12):e0168225. doi: 10.1371/journal.pone.0168225. PMID: 27992497; PMCID: PMC5167352.

23 - Ku NS, Lee Y, Ahn JY, Song JE, Kim MH, Kim SB, Jeong SJ, Hong KW, Kim E, Han SH, Song JY, Cheong HJ, Song YG, Kim WJ, Kim JM, Smith DM, Choi JY. HIV-associated neurocognitive disorder in HIV-infected Koreans: the Korean NeuroAIDS Project. *HIV Med*. 2014 Sep;15(8):470-7. doi: 10.1111/hiv.12137. Epub 2014 Feb 24. PMID: 24580888; PMCID: PMC4140963.

24- Gascón MRP, Vidal JE, Mazzaro YM, Smid J, Marcusso RMN, Capitão CG, Coutinho EM, Benute GRG, De Lucia MCS, de Oliveira ACP. Neuropsychological Assessment of 412 HIV-Infected Individuals in São Paulo, Brazil. *AIDS Patient Care STDS*. 2018 Jan;32(1):1-8. doi: 10.1089/apc.2017.0202. PMID: 29323557.

25 - Gascón, M., Lima, M., Cheutchuk, P., Oliveira, E., Oliveira, G., Gualqui, C., Fonseca, L., Magri, M., Ferreira, M., Veiga, A., Monteiro, M., Tang, Y., Jiang, G., Duarte, A., Cysique, L., & Casseb, J. (2021). High prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in São Paulo City, Brazil. *Revista Brasileira de Neurologia*, 57(1). Recuperado de <https://revistas.ufrj.br/index.php/rbn/article/view/43075>

26 - Almeida, SM, Letendre S, Ellis R. Human immunodeficiency virus and the central nervous system. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* [online]. 2006, v. 10, n. 1 [Accessed 10 August 2021], pp. 41-50. Available from:

<<https://doi.org/10.1590/S1413-86702006000100009>>. Epub 02 June 2006. ISSN 1678-4391. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702006000100009>

27 - Manji H, Jäger HR, Winston A. HIV, dementia and antiretroviral drugs: 30 years of an epidemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Oct;84(10):1126-37. doi: 10.1136/jnnp-2012-304022. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23378642.

28 - Rosenthal J, Tyor W. Aging, comorbidities, and the importance of finding biomarkers for HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol*. 2019 Oct;25(5):673-685. doi: 10.1007/s13365-019-00735-0. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30868422; PMCID: PMC7212499.

29 - Vance DE, Rubin LH, Valcour V, Waldrop-Valverde D, Maki PM. Aging and Neurocognitive Functioning in HIV-Infected Women: a Review of the Literature Involving the Women's Interagency HIV Study. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016 Dec;13(6):399-411. doi: 10.1007/s11904-016-0340-x. Erratum in: *Curr HIV/AIDS Rep*. 2017 Feb;14 (1):38. PMID: 27730446; PMCID: PMC5110037.

30 - UNAIDS. Global Aids Update. 2020. Disponível em: <https://aids2020.unaids.org/report/>

31 - Felix, Gabriela e Ceolim, Maria Filomena. O perfil da mulher portadora de HIV/AIDS e sua adesão à terapêutica antirretroviral. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* [online]. 2012, v. 46, n. 4 [Acessado 10 Agosto 2021], pp. 884-891. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0080-62342012000400015>>. Epub 25 Set 2012. ISSN 1980-220X. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342012000400015>.

32 - Alvarez, C et al. Metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Latin America. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* [online]. 2010, v. 14, n. 3 [Accessed 10 August 2021], pp. 256-263. Available from: <<https://doi.org/10.1590/S1413-86702010000300010>>. Epub 09 Sept 2010. ISSN 1678-4391. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702010000300010>.

33 - Calvet, G.A. (2013). Menopausa em um coorte de mulheres com HIV/AIDS no Rio de Janeiro. Tese Doutorado, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas. F. 72-82.

34 - Sundermann EE, Heaton RK, Pasipanodya E, Moore RC, Paolillo EW, Rubin LH, Ellis R, Moore DJ; HNRP Group. Sex differences in HIV-associated cognitive impairment. *AIDS*. 2018 Nov 28;32(18):2719-2726. doi: 10.1097/QAD.0000000000002012. PMID: 30407251; PMCID: PMC6396274.

35 - Maki PM, Rubin LH, Springer G, Seaberg EC, Sacktor N, Miller EN, Valcour V, Young MA, Becker JT, Martin EM; Neuropsychology Working Groups of the Women's Interagency HIV Study and the Multicenter AIDS Cohort Study. Differences in Cognitive Function Between Women and Men With

HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018 Sep 1;79(1):101-107. doi: 10.1097/QAI.0000000000001764. PMID: 29847476; PMCID: PMC6092201.

36 - Qiao, X., Lin, H., Chen, X. *et al*. Sex differences in neurocognitive screening among adults living with HIV in China. *J. Neurovirol*. **25**, 363–371 (2019). <https://doi.org/10.1007/s13365-019-00727-0>

37 - Maki PM, Martin-Thormeyer E. HIV, cognition and women. *Neuropsychol Rev*. 2009 Jun;19(2):204-14. doi: 10.1007/s11065-009-9093-2. Epub 2009 May 9. PMID: 19430907; PMCID: PMC3716452.

38 - Brasil, Ministério da Saúde. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV. [Online].; 2016. [cited 2016 November. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55594/manual_tecnic_o_hiv_2016_final_25_07_pdf_54115.pdf).

39 - Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, Robertson K, McArthur JC, Ronald A, Katabira E. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*. 2005 Sep 2;19(13):1367-74. PMID: 16103767.

40 - Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969 Autumn;9(3):179-86. PMID: 5349366.

41 - Santos, R. L.; Junior, J.S.V. Confiabilidade da versão Brasileira da Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária. *Brazilian Journal in Health Promotion*.2008 21(4):290-6.

42 - WHO ASSIST Working Group. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): development, reliability and feasibility. *Addiction*. 2002 Sep;97(9):1183-94. doi: 10.1046/j.1360-0443.2002.00185.x. PMID: 12199834

43 - Henrique, I.F.S. *et al*. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2004 50:199-206.

44 - Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.

45 - Botega, Neury J. *et al*. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Revista de Saúde Pública* [online]. 1995, v. 29, n. 5 [Acessado 10 Agosto 2021], pp. 359-363. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-89101995000500004>>. Epub 29 Ago 2003. ISSN 1518-8787. <https://doi.org/10.1590/S0034-89101995000500004>.

46 - Pais-Ribeiro, J.; Honrado, A.; Leal, I. Contribuição para o estudo da adaptação portuguesa das escalas de ansiedade, depressão e stress (eads) de 21 itens de lovibond e lovibond. *Psicologia, Saúde & Doenças*. 2004 5 (2), 229-239

47 - Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004 Mar;19(2):203-14. doi: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8. PMID: 15010086.

48 - Strauss, E.; Sherman, E.; Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. 3 ed. New York: Oxford University Press.

49 - Wechsler, D. (2004). *WAIS III- Escala de inteligência para adultos: manual: Casa do Psicólogo*. 412 p.

50 - Oliveira, M. S.; Rigoni, M. S.; Rey, A. *Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e reprodução de memória de figuras complexas*. São Paulo: Person Clinical Brasil, 2017.

51 - Ruff RM, Parker SB. Gender- and age-specific changes in motor speed and eye-hand coordination in adults: normative values for the Finger Tapping and Grooved Pegboard Tests. *Percept Mot Skills*. 1993 Jun;76(3 Pt 2):1219-30. doi: 10.2466/pms.1993.76.3c.1219. PMID: 8337069.

52 - Wang Y, Liu M, Lu Q, Farrell M, Lappin JM, Shi J, Lu L, Bao Y. Global prevalence and burden of HIV-associated neurocognitive disorder: A meta-analysis. *Neurology*. 2020 Nov 10;95(19):e2610-e2621. doi: 10.1212/WNL.0000000000010752. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32887786.

53 - Robertson K, Bayon C, Molina JM, McNamara P, Resch C, Muñoz-Moreno JA, Kulasegaram R, Schewe K, Burgos-Ramirez A, De Alvaro C, Cabrero E, Guion M, Norton M, van Wyk J. Screening for neurocognitive impairment, depression, and anxiety in HIV-infected patients in Western Europe and Canada. *AIDS Care*. 2014;26(12):1555-61. doi: 10.1080/09540121.2014.936813. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25029599; PMCID: PMC4193282.

54 - Gutierrez-San-Juan J, Arrieta-Aldea I, Arnau-Barrés I, García-Escobar G, Lerma-Chipirraz E, Pérez-García P, Marcos A, Blasco-Hernando F, Gonzalez-Mena A, Cañas E, Knobel H, Güerri-Fernández R. Factors associated to neurocognitive impairment in older adults living with HIV. *Eur J Med Res*. 2022 Feb 2;27(1):15. doi: 10.1186/s40001-022-00639-6. PMID: 35109939; PMCID: PMC8807676.

55 - Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, Collier AC, Gelman B, McArthur J, Morgello S, McCutchan JA, Grant I; CHARTER Group. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of

combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011 Sep 10;25(14):1747-51. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834a40cd. PMID: 21750419; PMCID: PMC3867631.

56 - McCombe JA, Vivithanaporn P, Gill MJ, Power C. Predictors of symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders in universal health care. *HIV Med*. 2013 Feb;14(2):99-107. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01043.x. Epub 2012 Sep 20. PMID: 22994556.

57 - Valcour V, Rubin LH, Tien P, Anastos K, Young M, Mack W, Cohen M, Golub ET, Crystal H, Maki PM. Human immunodeficiency virus (HIV) modulates the associations between insulin resistance and cognition in the current combination antiretroviral therapy (cART) era: a study of the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *J Neurovirol*. 2015 Aug;21(4):415-21. doi: 10.1007/s13365-015-0330-6. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25740539; PMCID: PMC4511712.

58 - Lima, Mayra Christina Campos Prevalência de alterações neurocognitivas associadas ao HIV em uma coorte aderente ao antirretroviral em um hospital geral na cidade de São Paulo / Mayra Christina Campos Lima. -- São Paulo, 2017.

59 - Gascón MRP. Et al. Avaliação neuropsicológica em pacientes com HIV com idade igual ou acima de 50 anos: Alto risco de HAND. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ano 05, Ed. 10, Vol. 10, pp. 147-165. Outubro de 2020. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/psicologia/avaliacao-neuropsicologica>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/psicologia/avaliacao-neuropsicologica

60 - Cardoso SW, Torres TS, Santini-Oliveira M, Marins LM, Veloso VG, Grinsztejn B. Aging with HIV: a practical review. *Braz J Infect Dis*. 2013 Jul-Aug;17(4):464-79. doi: 10.1016/j.bjid.2012.11.007. Epub 2013 May 25. PMID: 23711587.

61 - Fitzgerald KC, Maki PM, Xu Y, Jin W, Dastgheyb R, Williams DW, Springer G, Anastos K, Gustafson D, Spence AB, Adimora AA, Waldrop D, Vance DE, Bolivar H, Valcour VG, Rubin LH. Factors Predicting Detrimental Change in Declarative Memory Among Women With HIV: A Study of Heterogeneity in Cognition. *Front Psychol*. 2020 Oct 15;11:548521. doi: 10.3389/fpsyg.2020.548521. PMID: 33178064; PMCID: PMC7594511.

62 – Rooney AS, Moore RC, Paolillo EW, Gouaux B, Umlauf A, Letendre SL, Jeste DV, Moore DJ; HIV Neurobehavioral Research Program. Depression and aging with HIV: Associations with health-related quality of life and positive psychological factors. *J Affect Disord*. 2019 May 15;251:1-7. doi: 10.1016/j.jad.2019.03.025. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30884371; PMCID: PMC6705595

63 - Rubin LH, Maki PM. HIV, Depression, and Cognitive Impairment in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019 Feb;16(1):82-95. doi: 10.1007/s11904-019-00421-0. PMID: 30661180; PMCID: PMC6420829.

64 - Leite MA. Depressão, qualidade de vida e adesão ao tratamento antirretroviral em idosos portadores de HIV/aids. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Secretaria de Estado de São Paulo, Programa de Pós Graduação em Ciências e Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo, 2016.

65 - Rubin LH, Springer G, Martin EM, Seaberg EC, Sacktor NC, Levine A, Valcour VG, Young MA, Becker JT, Maki PM. Elevated Depressive Symptoms Are a Stronger Predictor of Executive Dysfunction in HIV-Infected Women Than in Men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019 Jul 1;81(3):274-283. doi: 10.1097/QAI.0000000000002029. PMID: 30893126; PMCID: PMC7254882.

66 - Fellows RP, Byrd DA, Morgello S; Manhattan HIV Brain Bank. Major depressive disorder, cognitive symptoms, and neuropsychological performance among ethnically diverse HIV+ men and women. *J Int Neuropsychol Soc.* 2013 Feb;19(2):216-25. doi: 10.1017/S1355617712001245. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23290446; PMCID: PMC3785228.

67 - Santos G, Locatelli I, Métral M, Berney A, Nadin I, Calmy A, Tarr P, Gutbrod K, Hauser C, Brugger P, Kovari H, Kunze U, Stoeckle M, Früh S, Schmid P, Rossi S, Di Benedetto C, Du Pasquier R, Darling K, Cavassini M; NAMACO study group† and Swiss HIV Cohort Study. The association between depressive symptoms and neurocognitive impairment in people with well-treated HIV in Switzerland. *Int J STD AIDS.* 2021 Jul;32(8):729-739. doi: 10.1177/0956462420987434. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33629882.

68 - Pitsillou E, Bresnehan SM, Kagarakis EA, Wijoyo SJ, Liang J, Hung A, Karagiannis TC. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep.* 2020 Jan;47(1):753-770. doi: 10.1007/s11033-019-05129-3. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31612411.

69 - Tymchuk S, Gomez D, Koenig N, Gill MJ, Fujiwara E, Power C. Associations between Depressive Symptomatology and Neurocognitive Impairment in HIV/AIDS. *Can J Psychiatry.* 2018 May;63(5):329-336. doi: 10.1177/0706743717737029. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29228820; PMCID: PMC5912296.

70 - Alford K, Daley S, Banerjee S, Vera JH. Quality of life in people living with HIV-associated neurocognitive disorder: A scoping review study. *PLoS One.* 2021 May 19;16(5):e0251944. doi: 10.1371/journal.pone.0251944. PMID: 34010362; PMCID: PMC8133427.

71 - Studart, Adalberto e Nitrini, Ricardo Declínio cognitivo subjetivo: a primeira manifestação clínica da doença de Alzheimer. *Dementia & Neuropsychologia [online].* 2016, v. 10, n. 03 [Acessado 7 Fevereiro 2022] , pp. 170-177.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1980-5764-2016DN1003002>>. ISSN 1980-5764. <https://doi.org/10.1590/S1980-5764-2016DN1003002>.

72- Rabin LA, Smart CM, Crane PK, Amariglio RE, Berman LM, Boada M, Buckley RF, Chételat G, Dubois B, Ellis KA, Gifford KA, Jefferson AL, Jessen F, Katz MJ, Lipton RB, Luck T, Maruff P, Mielke MM, Molinuevo JL, Naeem F, Perrotin A, Petersen RC, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Riedel-Heller SG, Risacher SL, Rodriguez O, Sachdev PS, Saykin AJ, Slavin MJ, Snitz BE, Sperling RA, Tandetnik C, van der Flier WM, Wagner M, Wolfsgruber S, Sikkes SA. Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. *J Alzheimers Dis*. 2015 Sep 24;48 Suppl 1(0 1):S63-86. doi: 10.3233/JAD-150154. PMID: 26402085; PMCID: PMC4617342.

73 – Wang L, van Belle G, Crane PK, Kukull WA, Bowen JD, McCormick WC, Larson EB. Subjective memory deterioration and future dementia in people aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Dec;52(12):2045-51. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52568.x. PMID: 15571540.

74 – Dauphinot V, Bouteloup V, Mangin JF, Vellas B, Pasquier F, Blanc F, Hanon O, Gabelle A, Annweiler C, David R, Planche V, Godefroy O, Rivasseau-Jonveaux T, Chupin M, Fischer C, Chêne G, Dufouil C, Krolak-Salmon P. Subjective cognitive and non-cognitive complaints and brain MRI biomarkers in the MEMENTO cohort. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2020 Jul 5;12(1):e12051. doi: 10.1002/dad2.12051. PMID: 32647745; PMCID: PMC7335902.

75 - de Souza EM, Buoniconti CS, Valim FC, Moura AS. Risk factors for neurocognitive impairment in HIV-infected patients and comparison of different screening tools. *Dement Neuropsychol*. 2016 Jan-Mar;10(1):42-46. doi: 10.1590/S1980-57642016DN10100008. PMID: 29213430; PMCID: PMC5674913.

76 - Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, Calmy A, Chave JP, Giacobini E, Hirschel B, Du Pasquier RA. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010 Jun 1;24(9):1243-50. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283354a7b. PMID: 19996937.

77- Kami-Onaga K, Tateyama M, Kinjo T, Parrott G, Tominaga D, Takahashi-Nakazato A, Nakamura H, Tasato D, Miyagi K, Maeda S, Arae H, Uehara H, Miyagi K, Haranaga S, Fujita J. Comparison of two screening tests for HIV-Associated Neurocognitive Disorder suspected Japanese patients with respect to cART usage. *PLoS One*. 2018 Jun 14;13(6):e0199106. doi: 10.1371/journal.pone.0199106. PMID: 29902251; PMCID: PMC6002083.

78 - Smith, B. et al. The International HIV Dementia scale as a screening tool for all forms of HIV associated neurocognitive disorder. In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 19., 2012, Seattle. Reports. San Francisco: CROI, 2012. Poster 595.

79 – de Almeida SM, Kamat R, Cherner M, Umlauf A, Ribeiro CE, de Pereira AP, Franklin D, Heaton RK, Ellis RJ. Improving Detection of HIV-Associated Cognitive Impairment: Comparison of the International HIV Dementia Scale and a Brief Screening Battery. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Mar 1;74(3):332-338. doi: 10.1097/QAI.0000000000001224. Erratum in: *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Oct 1;76(2):e64. PMID: 27828876; PMCID: PMC5303132.

80 – Rosca EC, Tadger P, Cornea A, Tudor R, Oancea C, Simu M. International HIV Dementia Scale for HIV-Associated Neurocognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jun 20;11(6):1124. doi: 10.3390/diagnostics11061124. PMID: 34202994; PMCID: PMC8235728.

81 - Plucker JA, Shelton AL. General Intelligence (g): Overview of a Complex Construct and Its Implications for Genetics Research. *Hastings Cent Rep*. 2015 Sep-Oct;45(5 Suppl):S21-4. doi: 10.1002/hast.494. PMID: 26413944.

82 - Tucker AM, Stern Y. Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res*. 2011 Jun;8(4):354-60. doi: 10.2174/156720511795745320. PMID: 21222591; PMCID: PMC3135666.

83 - Sobral M, Pestana MH, Paúl C. Cognitive reserve and the severity of Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015 Jun;73(6):480-6. doi: 10.1590/0004-282X20150044. PMID: 26083882.

84 - Basso MR, Bornstein RA. Estimated premorbid intelligence mediates neurobehavioral change in individuals infected with HIV across 12 months. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2000 Apr;22(2):208-18. doi: 10.1076/1380-3395(200004)22:2;1-1;FT208. PMID: 10779835.

85 - Morgan EE, Woods SP, Smith C, Weber E, Scott JC, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Behav*. 2012 Nov;16(8):2279-85. doi: 10.1007/s10461-012-0229-7. PMID: 22677976; PMCID: PMC3443502.

86 - Maki PM, Rubin LH, Valcour V, Martin E, Crystal H, Young M, Weber KM, Manly J, Richardson J, Alden C, Anastos K. Cognitive function in women with HIV: findings from the Women's Interagency HIV Study. *Neurology*. 2015 Jan 20;84(3):231-40. doi: 10.1212/WNL.0000000000001151. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25540304; PMCID: PMC4335997.

87 - Rubin LH, Cook JA, Weber KM, Cohen MH, Martin E, Valcour V, Milam J, Anastos K, Young MA, Alden C, Gustafson DR, Maki PM. The association of perceived stress and verbal memory is greater in HIV-infected versus HIV-uninfected women. *J Neurovirol*. 2015 Aug;21(4):422-32. doi: 10.1007/s13365-015-0331-5. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25791344; PMCID: PMC4562210.

88 - Rourke SB, Bekele T, Rachlis A, Kovacs C, Brunetta J, Gill MJ, Carvalhal A, Cysique LA, Marcotte T, Power C. Asymptomatic neurocognitive impairment is a risk for symptomatic decline over a 3-year study period. *AIDS*. 2021 Jan 1;35(1):63-72. doi: 10.1097/QAD.0000000000002709. PMID: 33048883.

89 - Grant I, Franklin DR Jr, Deutsch R, Woods SP, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Collier AC, Marra CM, Clifford DB, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Smith DM, Heaton RK; CHARTER Group. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*. 2014 Jun 10;82(23):2055-62. doi: 10.1212/WNL.0000000000000492. Epub 2014 May 9. PMID: 24814848; PMCID: PMC4118496.

Anexo A – Questionário Sociodemográfico

Questionário Sociodemográfico

Gostaria de saber algumas informações sobre você. Por favor, marque com um X a alternativa que se aplica a você.

Nome: _____

Dados Demográficos

1. Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____

2. Escolaridade: _____

3. Ocupação:

Trabalho em emprego fixo, com todos os direitos trabalhistas.

Trabalho em emprego fixo, sem direitos trabalhistas

Trabalho por conta própria regularmente

Trabalho por conta própria as vezes

Estou desempregado(a)/ não estou trabalhando

Nunca trabalhei

Estou aposentado(a)

Tenho benefício continuado

Estudante

Outra - Qual? _____

4. Em qual ano você recebeu o diagnóstico de HIV? _____

5. Formas de transmissão do vírus Sexual Vertical UDE Transfusão Não sabe Outra

Qual? _____

Hábitos de Vida

6. Com quem frequência tem/realiza atividades de lazer?

0-1 vez por semana

2 a 3 vezes por semana

4 a 5 vezes por semana

6 a 7 vezes por semana

7. Tabagista? sim não

8. Consumo de bebidas alcoólicas? sim não

9. Sedentário? sim não

Se não, realiza atividade física com qual frequência? _____

10. Quais destes passatempos você costuma fazer/realizar?

cinema leitura teatro passeios ao ar livre museu restaurantes/bares/cafeterias shows

assistir televisão/séries jogos eletrônicos jogos de tabuleiro ou que requerem decisão balada/festa

outros: _____

Anexo B – Questionário Neurocognitivo Breve (QNB)

1. Memória: Você tem perda de memória frequente? Se esquece de eventos especiais ou reuniões, inclusive aquelas mais recentes?”:

() sim, definitivamente

() sim, às vezes

() não

2. Lentificação psicomotora: Você sente que você está mais lento quando pensa, planeja atividades ou resolve problemas?”:

() sim, definitivamente

() sim, às vezes

() não

3. Atenção: Você tem dificuldades para prestar atenção durante uma conversa, ler um jornal ou assistir um filme?

() sim, definitivamente

() sim, às vezes

() não

Anexo C – International HIV Dementia Scale (IHDS)

International HIV Dementia Scale. Adaptado de: Sackor e colaboradores, 2005.

1. Registro de memória: Mencionar 4 palavras que o paciente deverá recordar (**cão, chapéu, feijão, vermelho**).

Apresentar cada palavra em 1 segundo. Depois, peça para o paciente repetir as 4 palavras que você acabou de mencionar.

Repita as palavras que o paciente não lembrou imediatamente.

Explique ao paciente que você perguntará por essas palavras alguns minutos depois.

2. Rapidez motora: Solicite que o paciente bata os dois primeiros dedos da mão não dominante tão ampla e rapidamente como seja possível. Pontuação:

4 = 15 em 5 segundos

3 = 11-14 em 5 segundos

2 = 7-10 em 5 segundos

1 = 3-6 em 5 segundos

0 = 0-2 em 5 segundos



3. Rapidez psicomotora: O paciente deverá realizar os seguintes movimentos com a mão não dominante tão rápido como seja possível: 1) Apertar a mão em punho sobre uma superfície plana, 2) Colocar a mão sobre uma superfície plana com a palma para baixo, e 3) Colocar a mão perpendicular à superfície plana sobre o lado do quinto dedo. Demonstrar e solicitar que o paciente pratique duas vezes esses movimentos.

Pontuação:

4 = 4 sequências em 10 segundos

3 = 3 sequências em 10 segundos

2 = 2 sequências em 10 segundos

1 = 1 sequência em 10 segundos

0 = incapaz de realizar



4. Memória: perguntar ao paciente pelas 4 palavras mencionadas ao início desta parte da avaliação. Para as palavras não recordadas, mencionar uma chave semântica, por exemplo: animal (cão), peça de roupa (chapéu), alimento (feijão), cor (vermelho). Dar 1 ponto para cada palavra lembrada espontaneamente. Dar 0.5 ponto para cada palavra lembrada após a chave semântica. Máximo = 4 pontos

Pontuação Total: _____

Interpretação da International HIV Dementia Scale: O escore final consiste na somatória dos itens 1-3. O máximo escore possível é de 12 pontos. Pacientes com pontuações menores ou iguais a 10 devem ser considerados para investigação de HAND.

Anexo D – Escala de Atividades de Vida Diária Lawton

Escala de Atividade de Vida Diária Lawton

[A] 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 ou é incapaz de usar o telefone

[B] Em relação às **viagens**:

3 = realiza viagens sozinho

2 = somente viaja quando tem companhia

1 = não tem o hábito ou é incapaz de usar de viajar

[C] Em relação à realização de **compras**:

3 = realiza compras quando é fornecido transporte

2 = somente faz compras quando tem companhia

1 = não tem o hábito ou é incapaz de realizar compras

[D] Em relação ao **preparo de refeições**

3 = planeja e cozinha as refeições completas

2 = prepara somente refeições pequenas ou quando tem ajuda

1 = não tem o hábito ou é incapaz de preparar refeições

[E] Em relação ao **trabalho doméstico**

3 = realiza tarefas pesadas

2 = realiza tarefas leves, precisando de ajuda nas pesadas

1 = não tem o hábito ou é incapaz de realizar trabalhos domésticos

[F] 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

[G] Em relação ao **manuseio de dinheiro**

3 = paga contas sem auxílio

2 = necessita de assistência para o pagar contas

1 = não tem o hábito de lidar com dinheiro ou é incapaz de manusear dinheiro, contas

Anexo E – Questionário para Triagem do Uso de Álcool, Tabaco e outras Substâncias (ASSIST)

ASSIST – Questionário para Triagem do Uso de Álcool, Tabaco e Outras Substâncias

Esta avaliação consiste em 8 questões. Depois de ler cuidadosamente cada grupo de idéias, faça um círculo em torno do número (0,1,2,3,4) que melhor descreva sua realidade em relação ao uso de drogas psicoativas. Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada questão, antes de fazer a sua escolha.

Nome: _____ Registro: _____

Entrevistador: _____ Data: / / _____

1. Na sua vida qual(is) substância(s) você já usou (somente uso não prescrito pelo médico)	NÃO	SIM
a. derivados do tabaco	0	3
b. bebidas alcoólicas	0	3
c. maconha	0	3
d. cocaína, crack	0	3
e. anfetaminas ou êxtase	0	3
f. inalantes	0	3
g. hipnóticos/sedativos	0	3
h. alucinógenos	0	3
i. opioides	0	3
j. outras, especificar	0	3

- Se “NÃO” em todos os itens investigue: Nem mesmo quando estava na escola?
- Se “NÃO” em todos os itens, pare a entrevista
- Se “SIM” para alguma droga, continue com as demais questões

2. Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou essa(s) substância(s) que mencionou? (primeira droga, depois a segunda droga, etc)	nunca	1 ou 2 vezes	Mensal	Semanal	Diário ou quase todos os dias

a. derivados do tabaco	0	2	3	4	5
b. bebidas alcóolicas	0	2	3	4	5
c. maconha	0	2	3	4	5
d. cocaína, crack	0	2	3	4	5
e. anfetaminas ou êxtase	0	2	3	4	5
f. inalantes	0	2	3	4	5
g. hipnóticos/sedativos	0	2	3	4	5
h. alucinógenos	0	2	3	4	5
i. opióides	0	2	3	4	5
j. outras, especificar	0	2	3	4	5

Se "NUNCA" em todos os itens da questão 2 pule para a questão 6, com outras respostas continue com as demais questões

3. Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência de consumir? (primeira droga, depois a segunda droga, etc)	nunca	1 ou 2 vezes	Mensal	Semanal	Diário ou quase todos os dias
a. derivados do tabaco	0	2	3	4	5
b. bebidas alcóolicas	0	2	3	4	5
c. maconha	0	2	3	4	5
d. cocaína, crack	0	2	3	4	5
e. anfetaminas ou êxtase	0	2	3	4	5
f. inalantes	0	2	3	4	5
g. hipnóticos/sedativos	0	2	3	4	5
h. alucinógenos	0	2	3	4	5
i. opióides	0	2	3	4	5
j. outras, especificar	0	2	3	4	5

4. Durante os três últimos meses, com que frequência o seu consumo de (primeira droga, depois a segunda droga, etc) resultou em problema de	nunca	1 ou 2 vezes	Mensal	Semanal	Diário ou quase todos os dias

saúde, social, legal ou financeiro?					
a.derivados do tabaco	0	2	3	4	5
b.bebidas alcóolicas	0	2	3	4	5
c. maconha	0	2	3	4	5
d. cocaína, crack	0	2	3	4	5
e. anfetaminas ou êxtase	0	2	3	4	5
f. inalantes	0	2	3	4	5
g. hipnóticos/sedativos	0	2	3	4	5
h. alucinógenos	0	2	3	4	5
i. opióides	0	2	3	4	5
j. outras, especificar	0	2	3	4	5

5. Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do seu uso (primeira droga, depois a segunda droga, etc) você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas de você?	nunca	1 ou 2 vezes	Mensal	Semanal	Diário ou quase todos os dias
a.derivados do tabaco	0	2	3	4	5
b.bebidas alcóolicas	0	2	3	4	5
c. maconha	0	2	3	4	5
d. cocaína, crack	0	2	3	4	5
e. anfetaminas ou êxtase	0	2	3	4	5
f. inalantes	0	2	3	4	5
g. hipnóticos/sedativos	0	2	3	4	5
h. alucinógenos	0	2	3	4	5
i. opióides	0	2	3	4	5
j. outras, especificar	0	2	3	4	5

FAÇA as questões 6 e 7 para todas as substâncias mencionadas na questão 1

6. Há amigos, parentes ou outra pessoa que tenha demonstrado preocupação com o uso de	Nunca	1 ou 2 vezes	Mensal	Semanal	Diário ou quase

(primeira droga, depois a segunda droga, etc)?					todos os dias
a.derivados do tabaco	0	2	3	4	5
b.bebidas alcóolicas	0	2	3	4	5
c. maconha	0	2	3	4	5
d. cocaína, crack	0	2	3	4	5
e. anfetaminas ou êxtase	0	2	3	4	5
f. inalantes	0	2	3	4	5
g. hipnóticos/sedativos	0	2	3	4	5
h. alucinógenos	0	2	3	4	5
i. opióides	0	2	3	4	5
j. outras, especificar	0	2	3	4	5

7. Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de (primeira droga, depois a segunda droga, etc) e não conseguiu?	Nunca	1 ou 2 vezes	Mensal	Semanal	Diário ou quase todos os dias
a.derivados do tabaco	0	2	3	4	5
b.bebidas alcóolicas	0	2	3	4	5
c. maconha	0	2	3	4	5
d. cocaína, crack	0	2	3	4	5
e. anfetaminas ou êxtase	0	2	3	4	5
f. inalantes	0	2	3	4	5
g. hipnóticos/sedativos	0	2	3	4	5
h. alucinógenos	0	2	3	4	5
i. opióides	0	2	3	4	5
j. outras, especificar	0	2	3	4	5

Nota Importante: Pacientes que tenham usado drogas injetáveis nos últimos 3 meses devem ser perguntados sobre seu padrão de uso injetável durante este período, para determinar seus níveis de risco e a melhor forma de intervenção.

8. Alguma vez já usou drogas por injeção? (Apenas uso não médico)	NÃO, nunca	SIM, nos últimos meses	SIM, mas não últimos 3 meses
--	------------	------------------------	------------------------------

PONTUAÇÃO PARA CADA DROGA

	Anote a pontuação para cada droga. SOME SOMENTE das questões 2,3,4,5,6 e 7	Nenhuma Intervenção	Receber intervenção breve	Encaminhar para tratamento mais intensivo
Tabaco		0-3	4-26	27 ou mais
Alcool		0-3	11-26	27 ou mais
Maconha		0-3	4-26	27 ou mais
Cocaína		0-3	4-26	27 ou mais
Anfetaminas		0-3	4-26	27 ou mais
Inalantes		0-3	4-26	27 ou mais
Hipnóticos/sedativos		0-3	4-26	27 ou mais
Alucinógenos		0-3	4-26	27 ou mais
Opióides		0-3	4-26	27 ou mais

Anexo F – Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS)

ESCALA HAD

ZIGMOND, A.S. & SNAITH R.P. THE HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE. ACTA PSYCH SCAND, 67,361-70,1963

Nome: _____ Idade: _____
 Escolaridade: _____ Data: ____/____/____

Marque a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na última semana.

- | | |
|--|---|
| <p>A Eu me sinto tenso ou contraído:</p> <p>3 () A maior parte do tempo</p> <p>2 () Boa parte do tempo</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Nunca</p> | <p>A Eu tenho uma sensação ruim ou de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:</p> <p>0 () Nunca</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>2 () Muitas vezes</p> <p>3 () Quase sempre</p> |
| <p>D Ainda gosto de muitas coisas de antes:</p> <p>0 () Sim, do mesmo jeito que antes</p> <p>1 () Não tanto quanto antes</p> <p>2 () Só um pouco</p> <p>3 () Já não sinto mais prazer em nada</p> | <p>D Eu perdi o interesse de cuidar de minha aparência:</p> <p>3 () Completamente</p> <p>2 () Não estou mais me cuidando como eu deveria</p> <p>1 () Talvez não tanto quanto antes</p> <p>0 () Me cuido do mesmo jeito que antes</p> |
| <p>A Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:</p> <p>3 () Sim, e de um jeito muito forte</p> <p>2 () Sim, mas não tão forte</p> <p>1 () Um pouco, mas isso não me preocupa</p> <p>0 () Não sinto nada disso</p> | <p>A Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:</p> <p>3 () Sim, demais</p> <p>2 () Bastante</p> <p>1 () Um pouco</p> <p>0 () Não me sinto assim</p> |
| <p>D Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:</p> <p>0 () Do mesmo jeito que antes</p> <p>1 () Atualmente um pouco menos</p> <p>2 () Atualmente bem menos</p> <p>3 () Não consigo mais</p> | <p>D Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:</p> <p>0 () Do mesmo jeito que antes</p> <p>1 () Um pouco menos do que antes</p> <p>2 () Bem menos do que antes</p> <p>3 () Quase nunca</p> |
| <p>A Estou com a cabeça cheia de preocupações:</p> <p>3 () A maior parte do tempo</p> <p>2 () Boa parte do tempo</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Raramente</p> | <p>A De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:</p> <p>3 () A quase todo momento</p> <p>2 () Várias vezes</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Não sinto isso</p> |
| <p>D Eu me sinto alegre:</p> <p>3 () Nunca</p> <p>2 () Poucas vezes</p> <p>1 () Muitas vezes</p> <p>0 () A maior parte do tempo</p> | <p>D Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:</p> <p>0 () Quase sempre</p> <p>1 () Várias vezes</p> <p>2 () Poucas vezes</p> <p>3 () Quase nunca</p> |
| <p>A Consigo ficar à vontade e me sentir relaxado:</p> <p>0 () Sim, quase sempre</p> <p>1 () Muitas vezes</p> <p>2 () Poucas vezes</p> <p>3 () Nunca</p> | <p>TOTAL A: _____ TOTAL D: _____</p> |
| <p>D Eu estou lento para pensar e fazer coisas:</p> <p>3 () Quase sempre</p> <p>2 () Muitas vezes</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Nunca</p> | <p>Ponto de corte A: 8</p> <p>Ponto de corte D: 9</p> |

Anexo G – Escala de Ansiedade, Depressão e Estresse (EADS)

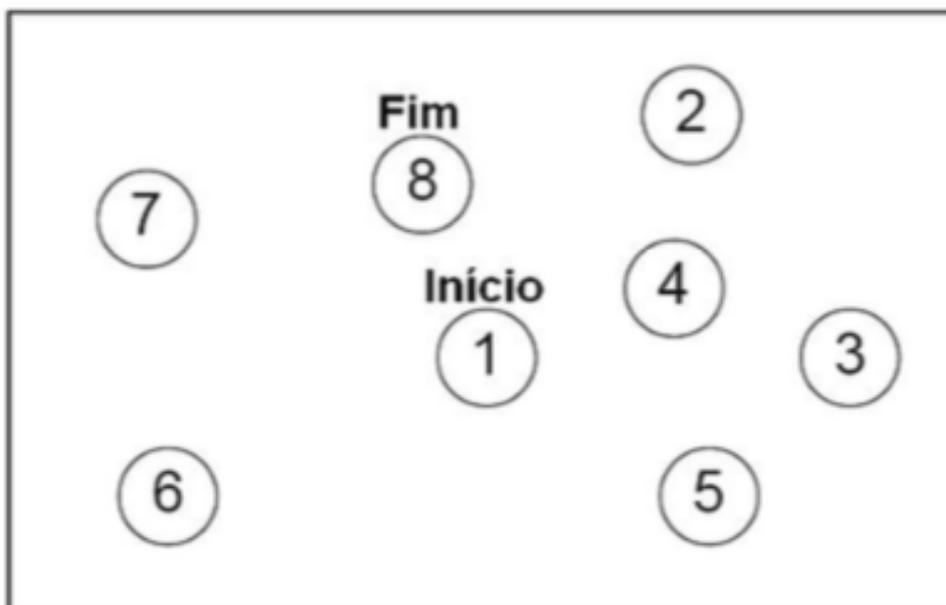
EADS-21 - Nome Data ____ / ____ / ____					
<p>Por favor leia cada uma das afirmações abaixo e assinale 0, 1, 2 ou 3 para indicar quanto cada afirmação se aplicou a si <i>durante a semana passada</i>. Não há respostas certas ou erradas. Não leve muito tempo a indicar a sua resposta em cada afirmação.</p> <p>A <i>classificação é a seguinte</i>: 0- não se aplicou nada a mim 1-aplicou-se a mim algumas vezes 2- aplicou-se a mim de muitas vezes 3- aplicou-se a mim a maior parte das vezes</p>					
1	Tive dificuldades em me acalmar	0	1	2	3
2	Senti a minha boca seca	0	1	2	3
3	Não consegui sentir nenhum sentimento positivo	0	1	2	3
4	Senti dificuldades em respirar	0	1	2	3
5	Tive dificuldade em tomar iniciativa para fazer coisas	0	1	2	3
6	Tive tendência a reagir em demasia em determinadas situações	0	1	2	3
7	Senti tremores (por ex., nas mãos)	0	1	2	3
8	Senti que estava a utilizar muita energia nervosa	0	1	2	3
9	Preocupei-me com situações em que podia entrar em pânico e fazer figura ridícula	0	1	2	3
10	Senti que não tinha nada a esperar do futuro	0	1	2	3
11	Dei por mim a ficar agitado	0	1	2	3
12	Senti dificuldade em me relaxar	0	1	2	3
13	Senti-me desanimado e melancólico	0	1	2	3
14	Estive intolerante em relação a qualquer coisa que me impedisse de terminar aquilo que estava a fazer	0	1	2	3
15	Senti-me quase a entrar em pânico	0	1	2	3
16	Não fui capaz de ter entusiasmo por nada	0	1	2	3
17	Senti que não tinha muito valor como pessoa	0	1	2	3
18	Senti que por vezes estava sensível	0	1	2	3
19	Senti alterações no meu coração sem fazer exercício físico	0	1	2	3
20	Senti-me assustado sem ter tido uma boa razão para isso	0	1	2	3
21	Senti que a vida não tinha sentido	0	1	2	3

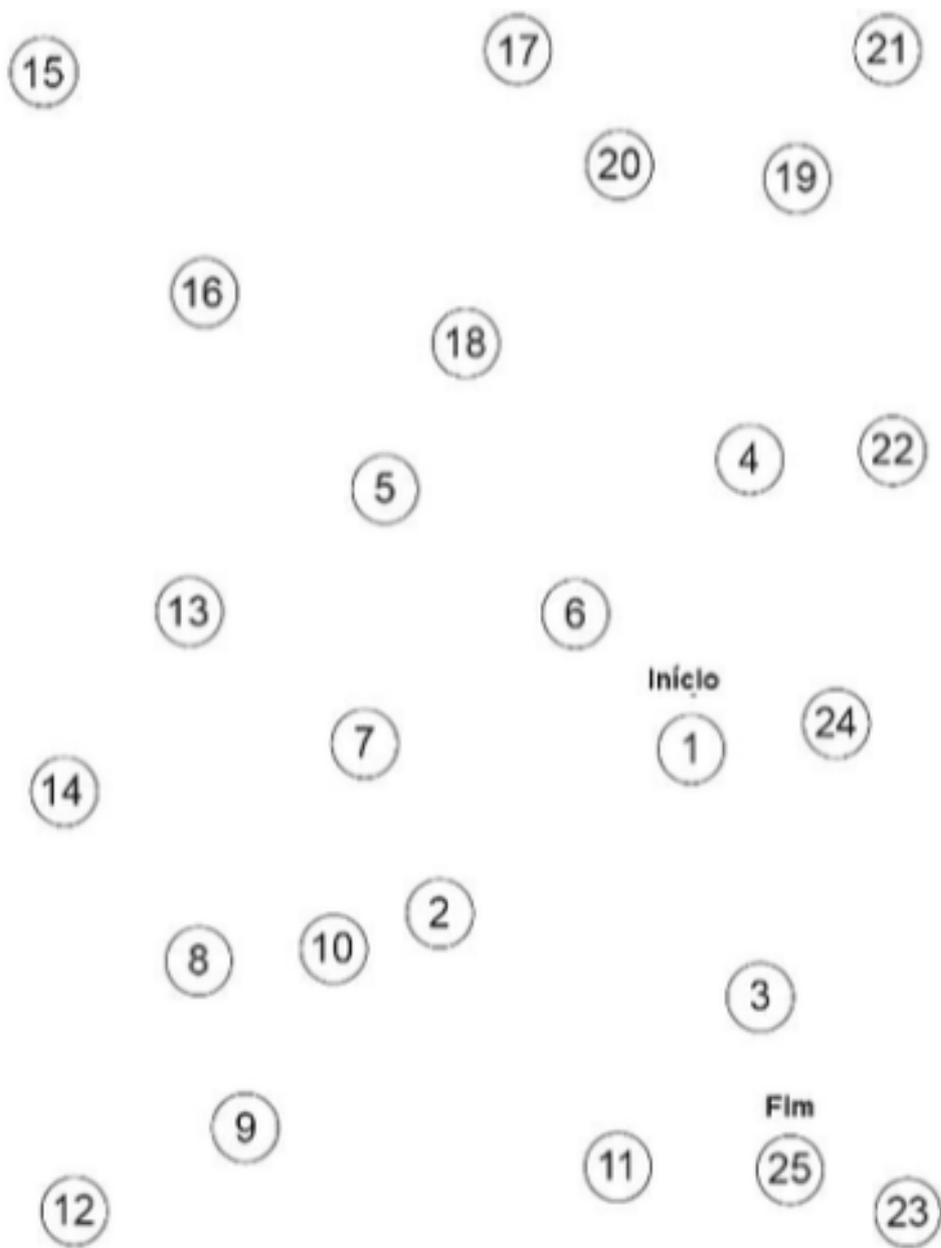
Anexo H – Trail Making Test

TESTE DE TRILHAS

Parte A

Exemplo

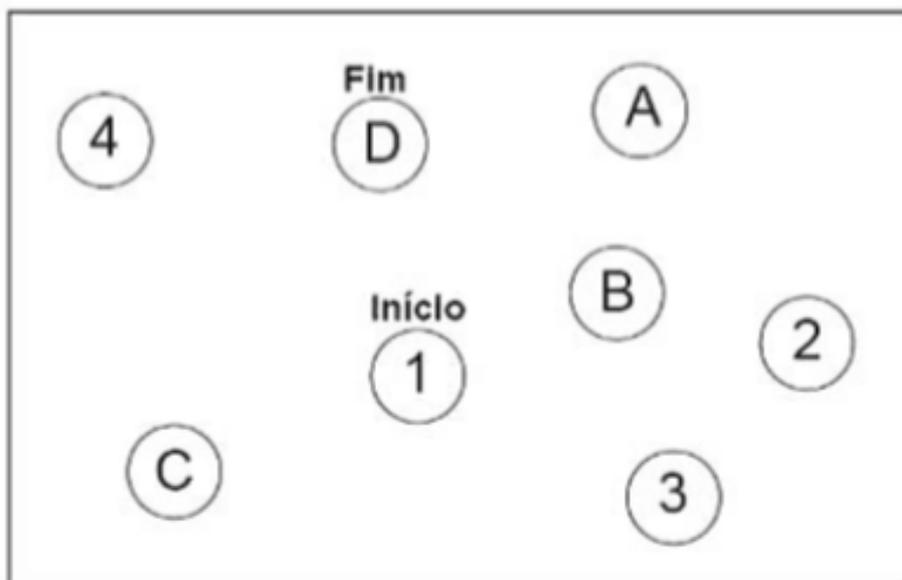


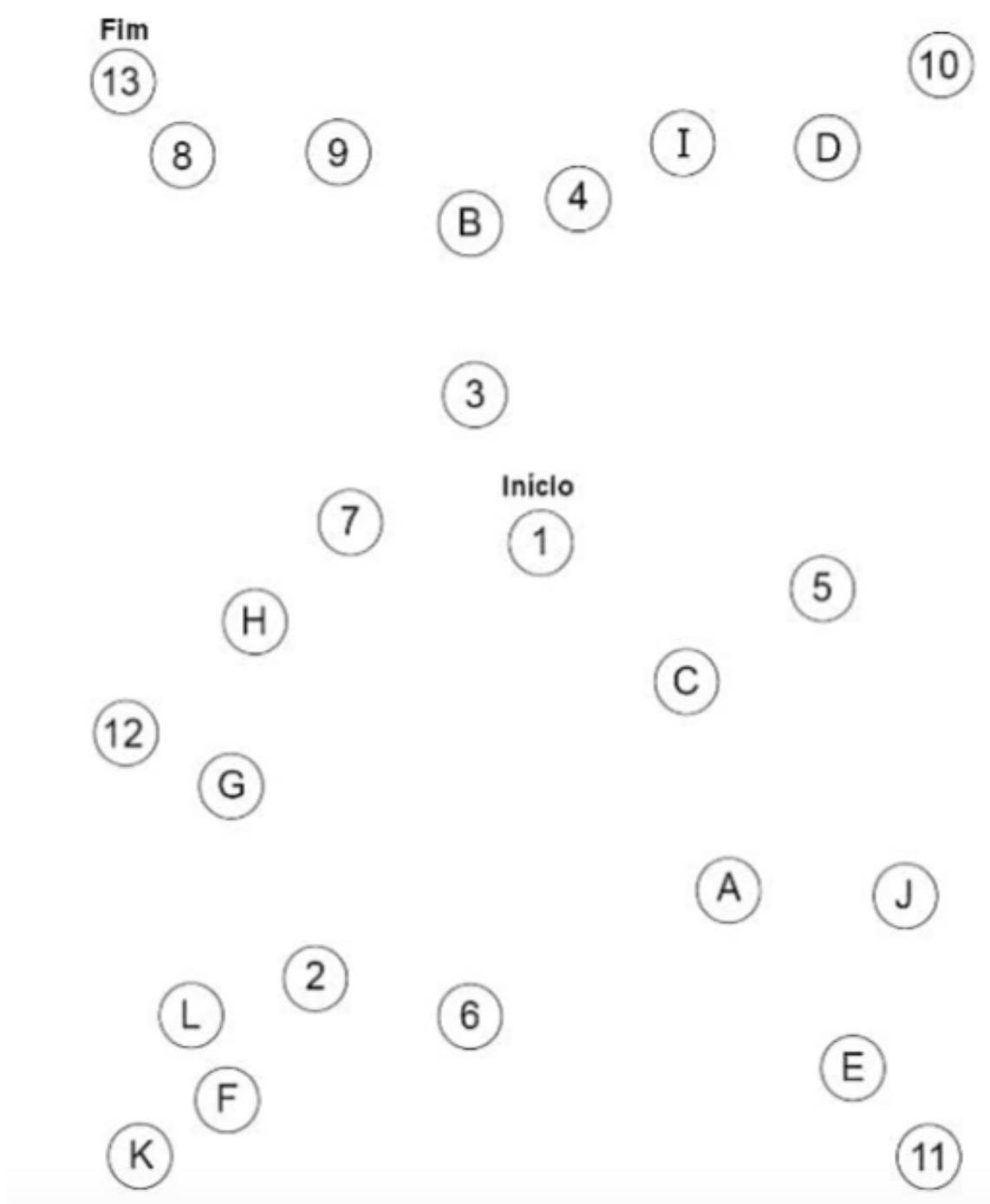


TESTE DE TRILHAS

Parte B

Exemplo





Anexo J – Hopkins Verbal Learning Test (HVLТ)

	1	2	3	4 (20-25')
AÇÚCAR				
TROMPETE				
VIOLINO				
CARVÃO				
ALHO				
QUEROSENE				
BAUNILHA				
MADEIRA				
CLARINETE				
FLAUTA				
CANELA				
GASOLINA				
Total				
			Total: /36	

Item		Item	
1. PIMENTA	N	13. TROMPETE	S
2. ALHO	S	14. PORÃO	N
3. MADEIRA	S	15. CANELA	S
4. TAMBOR	N	16. FLAUTA	S
5. ÓLEO	N	17. ELETRICIDAD	N
		E	
6. AÇÚCAR	S	18. LUA	N
7. BOLA	N	19. QUEROSENE	S
8. SAL	N	20. BAUNILHA	S
9. PADRE	N	21. GASOLINA	S
10. CADEIRA	N	22. AREIA	N
11. CARVÃO	S	23. PIANO	N
12. CLARINETE	S	24. VIOLINO	S
		Total: /12	

Anexo K - Dígitos ordem Direta e Inversa

Dígitos



REGRA DE INTERRUÇÃO
 Dígitos ordem Direta e Inversa.
 Escorre de 0 ponto nas 2 tentativas de qualquer item.
 Aplicar sempre as 2 tentativas de cada item mesmo se acertou a 1ª.

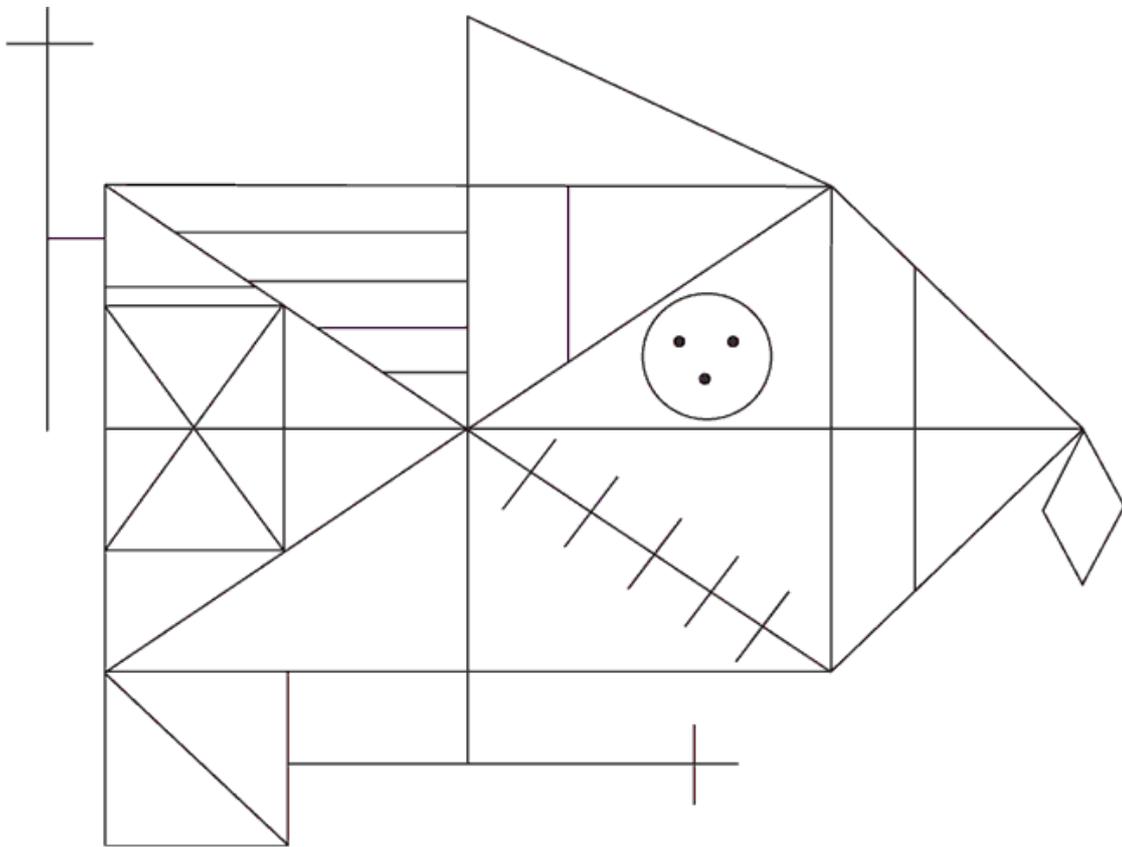


PONTUAÇÃO
 Cada tentativa: 0 ou 1 ponto para cada resposta
 Pontuação do item: tentativa 1 + tentativa 2.

Dígitos Ordem Direta			Dígitos Ordem Inversa							
Itens / Tentativas / Respostas	Pontos Tentativa 1 (0 ou 1)	Pontos Itens 0, 1 ou 2	Itens / Tentativas / Respostas	Pontos Tentativa 2 (0 ou 1)	Pontos Itens 0, 1 ou 2					
1. 1 1-7 2 6-3			1. 1 2-4 2 5-7							
2. 1 5-8-2 2 6-9-4			2. 1 4-1-5 2 6-2-9							
3. 1 6-4-3-9 2 7-2-8-6			3. 1 3-2-7-9 2 4-9-6-8							
4. 1 4-2-7-3-1 2 7-5-8-3-6			4. 1 1-5-2-8-6 2 6-1-8-4-3							
5. 1 8-1-9-4-7-3 2 3-9-2-4-8-7			5. 1 5-3-9-4-1-8 2 7-2-4-8-5-6							
6. 1 5-9-1-7-4-2-8 2 4-1-7-9-3-8-6			6. 1 8-1-2-9-3-6-5 2 4-7-3-9-1-2-8							
7. 1 3-8-2-9-5-1-7-4 2 5-8-1-9-2-6-4-7			7. 1 7-2-8-1-9-6-5-3 2 9-4-3-7-6-2-5-8							
8. 1 2-7-5-8-6-2-5-8-4 2 7-1-3-9-4-2-5-6-8										
Total de Pontos Ordem Direta (Máximo = 16)			Total de Pontos Ordem Inversa (Máximo = 14)							
			<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>Ordem Direta</td> <td>+</td> <td>Ordem Inversa</td> <td>=</td> <td>Máximo = 30</td> </tr> </table>			Ordem Direta	+	Ordem Inversa	=	Máximo = 30
Ordem Direta	+	Ordem Inversa	=	Máximo = 30						

Anexo L – Figura Complexa de Rey

Figura de Rey



Anexo M – Grooved Pegboard Test

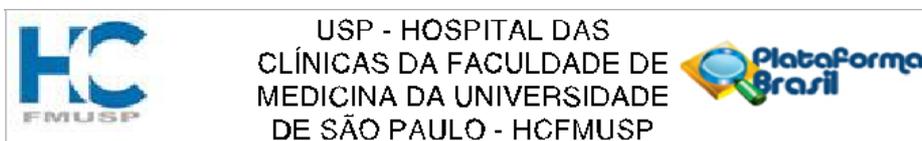
Grooved Pegboard (iniciar com a mão dominante)

Dominância: () Direita () Esquerda

Mão Dominante	Res. Pac.	Média	D.P.	Z:	Perc:	C:
Tempo:						
Pinos derrubados						

Mão Não Dominante	Res. Pac.	Média	D.P.	Z:	Perc:	C:
Tempo:						
Pinos derrubados						

Anexo N – Parecer Consubstanciado



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Prevalência de depressão, ansiedade, estresse e alterações cognitivas em pacientes mulheres infectadas pelo HIV-1 em um hospital geral na cidade de São Paulo

Pesquisador: jorge simão do rosário casselb

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44600820.3.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.209.842

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda para correção do título do projeto, provavelmente para adequação necessárias para financiamento.

Objetivo da Pesquisa:

Prevalência de depressão, ansiedade, estresse e alterações cognitivas em pacientes mulheres infectadas pelo HIV-1 em um hospital geral na cidade de São Paulo

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inalterados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Adequada e pertinente

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Aprovação da emenda

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5ª andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelarq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 5.201812

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_188004_6_E1.pdf	04/01/2022 08:29:27		Aceito
Outros	formulario_emenda.pdf	04/01/2022 08:28:53	Carolina Fernandes Gualqui	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_mulheres_HIV_emenda_21.docx	30/12/2021 14:42:19	Carolina Fernandes Gualqui	Aceito
Outros	inf_basicas_projeto.pdf	16/03/2021 09:24:46	Carolina Fernandes Gualqui	Aceito
Outros	termo_para_uso_de_da_os_assinado.pdf	16/03/2021 09:20:13	Carolina Fernandes Gualqui	Aceito
Outros	questionarios.docx	16/03/2021 09:17:45	Carolina Fernandes Gualqui	Aceito
Outros	CARTA DE COMPROMISSO COM O MESTRADO.pdf	13/03/2021 18:32:53	Carolina Fernandes Gualqui	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	td_fev_mulheres.docx	10/03/2021 18:14:38	Carolina Fernandes Gualqui	Aceito
Outros	parecer_cosep.pdf	10/03/2021 18:13:07	Carolina Fernandes Gualqui	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	10/03/2021 18:11:50	Carolina Fernandes Gualqui	Aceito
Cronograma	Cronograma_hiv.docx	09/03/2020 09:18:37	jorge simão do rosário casseb	Aceito
Orçamento	Orcamento_hiv.docx	09/03/2020 09:16:38	jorge simão do rosário casseb	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires do Campos, 225 5ª andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelariadm@hc.fm.usp.br

Página 02 de 03



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Processo: 5.204.812

SÃO PAULO, 24 de Janeiro de 2022

Assinado por:
Joel Faintuch
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires do Campos, 225 5ª andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq adm@hc.fm.usp.br

Página 03 de 03

Anexo O – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa: Prevalência de depressão, ansiedade, estresse e alterações cognitivas em pacientes mulheres infectadas pelo HIV-1 em um hospital geral na cidade de São Paulo.

Pesquisadora: Carolina Fernandes Gualqui
Cargo/função: Psicóloga
Inscrição no Conselho Regional de Psicologia: 06/124057

Orientador: Jorge Simão do Rosário Casseb
Cargo/função: Professor Doutor
Inscrição no Conselho Regional de Medicina: 67217
Unidade do HCFMUSP: Dermatologia – ADEE 3002

Co-orientadora: Maria Rita Polo Gascón
Cargo/função: Psicóloga
Inscrição no Conselho Regional de Psicologia: 06/85260
Unidade do HCFMUSP: Divisão de Psicologia do Instituto Central

Você está sendo convidada a participar desta pesquisa intitulada: Prevalência de depressão, ansiedade, estresse e alterações cognitivas em pacientes mulheres com HIV positivo em um hospital geral na cidade de São Paulo. A referida pesquisa tem como objetivo avaliar se existem alterações cognitivas e psicológicas em mulheres portadoras do vírus HIV e seus impactos no dia a dia.

Sua participação é completamente voluntária e você é livre para recusar caso não se sinta à vontade para participar.

Caso você opte por participar, a pesquisa consistirá em uma entrevista individual e também na aplicação de testes neuropsicológicos e escalas de sintomas neuropsiquiátricos. Esses instrumentos iram investigar alterações na sua capacidade de memorização, de resolver problemas, de realizar atividades da vida diária e seu estado de humor (triste e/ou ansioso). Caso sejam identificados alguns destes aspectos, você terá acesso a todo o apoio necessário por parte da equipe multidisciplinar (médico, psicóloga, enfermeira) se assim o desejar.

A aplicação dos instrumentos acontecerá em um único encontro, previamente agendado, em uma sala localizada no Hospital das Clínicas do Instituto Central, com duração de aproximadamente 1h30 minutos. A pesquisa apresenta risco mínimo aos participantes, ou seja, você pode ficar cansado durante a aplicação dos testes. Caso isso ocorra, por favor, avise o avaliador. Diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa você tem o direito de buscar indenização caso assim preferir.

Os benefícios diretos obtidos por sua participação são: 1) Contribuição no aumento da produção científica relacionada ao tema; 2) Conhecimento do seu perfil cognitivo atual (dificuldades e potencialidades) que poderá identificar possíveis alterações neurológicas nos estágios iniciais favorecendo a prevenção e a promoção em saúde. Você será convocada para explicação dos resultados obtidos e caso seja identificada alguma patologia neurológica, após a sua autorização, seus resultados serão informados ao médico responsável do ambulatório de Imunodeficiências Adquirida (ADEE 3002) do Hospital das Clínicas para acompanhamento e possíveis encaminhamentos.

Pela participação, haverá o recebimento do valor de R\$ 20,00 (vinte reais) em dinheiro referente as custas com transporte para o local de pesquisa, sendo pago imediatamente após o término do encontro. As informações obtidas são sigilosas e seu nome não será revelado. O dia e horário para a realização das atividades acima será combinado anteriormente, de modo que no decorrer da pesquisa se você quiser desistir, não será prejudicado no atendimento em qualquer serviço deste hospital.

Os resultados gerais obtidos por meio da pesquisa serão utilizados apenas para alcançar os objetivos do trabalho, expostos acima, incluída sua divulgação em eventos científicos e publicação na forma de artigos em revistas. O arquivamento dos materiais coletados durante a pesquisa obedecerá às leis vigentes ficando sua guarda e proteção sob responsabilidade do pesquisador, por cinco anos, e disponível para consulta do comitê de ética quando este julgar necessário.

Caso haja alguma dúvida, durante qualquer etapa do estudo, sinta-se à vontade para falar conosco entrando em contato com o pesquisador responsável, Dr. Jorge Simão do Rosário Casseb, pelo número de telefone do LIM/56 - Laboratório de Investigação em Dermatologia e Imunodeficiências: (11) 3061-7193. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549, das 7h as 16h de segunda a sexta-feira ou por e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo Prevalência de depressão, ansiedade, estresse e alterações cognitivas em pacientes mulheres com HIV positivo em um hospital geral na cidade de São Paulo.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável Dr. Jorge Simão do Rosário Casseb ou pessoa (s) por ele delegada (s) Carolina Fernandes Gualqui sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante/ representante legal Data __/__/__

Nome do participante/ representante legal

Assinatura do responsável pelo estudo Data __/__/__



DECLARAÇÃO

Nesta data, declaro após o julgamento da **Dissertação de Mestrado** da aluna **CAROLINA FERNANDES GUALQUI** do Programa de Pós-graduação em **Dermatologia**, que haverá correção no mencionado trabalho. Sendo agora entregue a versão corrigida.

São Paulo, 06 de junho de 2022.

Carolina F. Gualqui

Carolina Fernandes Gualqui

Jorge S. R. Casseb
Prof. Dr. Jorge Simão do Rosário Casseb
(orientador)

Prof. Dr. Jorge S. R. Casseb
Profe. Ass. do IMT
Linha FMUSP