

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Ferramentas de rastreamento do comprometimento
Neurocognitivo associado ao HIV: Qual a melhor
escolha para o nutricionista? Uma revisão
sistemática**

Ligia Alvarenga Inácio

**Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Nutrição em
Saúde Pública da Faculdade de Saúde
Pública da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências.**

Área de concentração: Nutrição

**Orientadora: Profa. Dra. Sandra Maria
Lima Ribeiro**

São Paulo
2022

**Ferramentas de rastreamento do comprometimento
Neurocognitivo associado ao HIV: Qual a melhor
escolha para o nutricionista? Uma revisão
sistemática**

Ligia Alvarenga Inácio

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Nutrição em Saúde
Pública da Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Mestre em Ciências.**

Área de concentração: Nutrição

**Orientadora: Profa. Dra. Sandra Maria
Lima Ribeiro**

Versão Corrigida

São Paulo

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a) Bibliotecária da FSP/USP:
Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Inácio, Lígia Alvarenga
Ferramentas de rastreamento do comprometimento
Neurocognitivo associado ao HIV: Qual a melhor escolha
para o nutricionista? Uma revisão sistemática / Lígia
Alvarenga Inácio; orientador Sandra Maria Lima Ribeiro. -
São Paulo, 2022.
101 p.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo, 2022.

1. HIV. 2. Comprometimento neurocognitivo associado ao
HIV. 3. Terapia antirretroviral. 4. Avaliação
multiprofissional. 5. Nutrição. I. Ribeiro, Sandra Maria
Lima, orient. II. Título.

Dedico a minha mãe por todo amor,
incentivo e compreensão.

A Deus, por tudo.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, por tudo.

A minha mãe, por estar sempre presente em todos os momentos, me apoiando, me dando amor, educação e sonhos.

Ao meu marido, minha irmã Larissa e amigos que me apoiaram e incentivaram ao longo desses anos.

A professora Dra. Sandra Maria Lima Ribeiro, pela oportunidade de execução do projeto, apoio científico, confiança e orientação.

A Faculdade de Saúde Pública da Universidade São Paulo, pela oportunidade da realização do mestrado e ao mesmo tempo de um sonho.

A banca, por contribuírem com o meu aprendizado.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

Inácio LA. Ferramentas de rastreio do comprometimento neurocognitivo associado ao HIV: Qual a melhor escolha para o nutricionista? Uma revisão sistemática. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2022.

RESUMO

Introdução: As terapias antirretrovirais (TARV) foram imprescindíveis para o aumento da expectativa de vida das pessoas que vivem com o HIV (PVHIV). Entretanto, ações residuais do vírus, combinadas com efeitos colaterais da TARV, mantêm um estado de imunoativação e, conseqüentemente, um quadro de inflamação sistêmica de baixo grau nessas pessoas. Nesse contexto, comprometimentos cognitivos são ainda presentes e podem evoluir para demências e incapacidades. Em 2007 foi estabelecida a denominação de *HIV-associated neurological disorders (HAND)* às alterações cerebrais decorrentes da infecção pelo HIV. Essas desordens são categorizadas em: Comprometimento Neurocognitivo Assintomático (ANI), Comprometimento Neurocognitivo Leve/moderado (MND) e Demência Associada ao HIV (HAD). O atendimento clínico das PVHIV por profissionais de saúde, e particularmente pelo nutricionista, demanda o rastreio desses comprometimentos, uma vez que a presença deles pode contribuir com uma baixa compreensão ou não adesão ao plano dietético, o que aumenta o risco nutricional dessas pessoas. Desta forma, estudos que indiquem as ferramentas mais adequadas para rastreio dos HAND contribuí para o trabalho da equipe multiprofissional. **Objetivos:** o presente estudo tem como objetivo identificar estudos que compararam diferentes ferramentas utilizadas para rastreio do HAND com o procedimento considerado “padrão-ouro”, a bateria de testes neuropsicológicos. **Métodos:** Este estudo consiste em uma revisão sistemática (RS) com registro no PROSPERO CRD42021227122. Foram incluídos estudos epidemiológicos ou clínicos com adultos PVHIV, publicados a partir de 2007, que tenham estudado a validação de ferramentas de rastreio para HAND frente a uma bateria neuropsicológica. As buscas foram realizadas em seis bases de dados (LILACS, PubMed, Embase, Web of Science, Scopus e Scielo). **Resultados:** a busca gerou 1.505 artigos. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 15 estudos, em sua maioria classificados como de boa qualidade metodológica, fizeram parte da RS. Dentre esses estudos, cinco testaram a validação para a pontuação geral do HAND, e outros 10 testaram a validação de acordo com as três categorias do HAND.

As ferramentas testadas pelos estudos foram: Escala Internacional de Demência do HIV (IHDS) , Escala de Demência do HIV (HDS) , Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA), Questões de sintomas de Simioni (SSQ), Quatro perguntas-chave propostas pelo Conselho Consultivo HAND da Ásia, Austrália, África e Oriente Médio (AAAME), Questionário de sintomas cognitivos do HIV (HCSQ). Além disso, dois estudos utilizaram como rastreamento um teste integrante da bateria neurocognitiva, o Trail making Test A. As melhores combinações entre sensibilidade (Se) e especificidade (Sp) foram atribuídas às seguintes ferramentas de rastreamento: HDS isoladamente (ponto de corte=14: Se= 88% e Sp= 67%); IHDS+ Trail making test A (ponto de corte 10: Se= 86% e Sp =79%); MoCA (ponto de corte 26: Se=66% e Sp= 55%). Com relação ao MEEM, nenhuma combinação adequada de sensibilidade e especificidade foi indicada pelos estudos. Nenhum desses resultados foram considerados suficientemente sensíveis e específicos para rastreamento das formas leves do HAND. **Conclusão:** Os resultados desta RS apontam que ainda é necessário o desenvolvimento de ferramentas mais apropriadas para o rastreamento do HAND, principalmente das formas leve e moderada. Das ferramentas existentes, o HDS a que mostrou os resultados mais próximos de adequação.

Descritores: HIV; Cognição; Terapia antirretroviral e Avaliação multiprofissional.

Inácio LA. Screening tools for HIV-associated neurological disorders: What is the best choice for the nutritionist? A systematic review. [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2022. Portuguese.

ABSTRACT

Introduction: Antiretroviral therapies (ART) have been essential for increasing the life expectancy of people living with HIV (PLHIV). However, residual effects of the virus, combined with the side effects of ART, provoke a state of immune activation and, consequently, a low-grade and systemic inflammation status. In this context, cognitive disorders are present and can progress to dementia and disabilities. In 2007, the nomenclature “*HIV-associated neurological disorders (HAND)*” was established for these HIV-related consequences. These disorders are categorized as follows: Symptomatic Neurocognitive Disorders (ANI), Mild/Moderate Neurocognitive Disorders (MND), and HIV-Associated Dementia (HAD). The clinical care of PLHIV by health professionals, including nutritionists, demands identifying these disorders since they can contribute to poor adherence to dietary plans. Poor adherence increases the nutritional risk of these people. Therefore, studies searching for most the appropriate tools for screening HAND can contribute to the work of the multidisciplinary team.

Objectives: This study aimed to identify different HAND screening tools, and their comparison with the “gold standard” method”, the neuropsychological battery.

Methods: This study consists of a systematic review (SR) registered in PROSPERO CRD42021227122. We included epidemiological or clinical studies with PLHIV adults, published from 2007 onwards, which have studied the validation of screening tools for HAND against a neuropsychological battery. Studies were searched in six databases (LILACS, PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, and Scielo). **Main Results:** The search generated 1,505 articles; after applying the inclusion and exclusion criteria, 15 studies, mostly classified as having good methodological quality, took part in the RS. Five studies performed the validation for the overall HAND score and another 10 tested the validation according to the three HAND categories. The tools tested were: the International HIV Dementia Scale (IHDS), HIV Dementia Scale (HDS), Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Simioni Symptom Questions (SSQ), Four key questions proposed by the HAND Advisory Council of Asia, Australia, Africa, and the Middle East (AAAME), HIV Cognitive

Symptoms Questionnaire (HCSQ). In addition, two studies tested as a screening tool, a test which is part of the neurocognitive battery (Trail making Test A). From these tools, the best combinations between sensitivity (Se) and specificity (Sp) were attributed to: HDS alone (cut-off point=14: Se=88% and SP=67%); IHDS+ Trail making test A (cut-off 10: Se=86%, and Sp=79%); and MoCA (cut-off point 26: Se=66% and Sp=55%). For the MMSE, no suitable combination of sensitivity was found according to the studies. None of these tools were considered sensitive enough for screening mild forms of HAND. **Conclusion:** The results of this SR indicate that it is still necessary to develop more appropriate tools for adequate HAND screening, especially in mild and moderate forms. Of the existing tools, HDS showed slightly satisfactory results.

Keywords: HIV; Cognition; Antiretroviral therapy; and multi-professional assessment.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 HIV e SISTEMA NERVOSO CENTRAL	17
2.2 HIV, TERAPIA ANTIRRETROVIRAL e COMPROMETIMENTO NEUROCOGNITIVO ASSOCIADO AO HIV	19
2.3 CLASSIFICAÇÃO DO COMPROMETIMENTO NEUROCOGNITIVO ASSOCIADO AO HIV	19
2.4 TRIAGEM DO COMPROMETIMENTO NEUROCOGNITIVO ASSOCIADO AO HIV	22
2.5 O PAPEL DA NUTRIÇÃO NOS TRANSTORNOS MENTAIS E NEUROCOGNITIVOS	22
3 JUSTIFICATIVA	26
4 OBJETIVOS	27
5 MÉTODOS	28
5.1 PROTOCOLO E REGISTRO	28
5.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	28
5.2.1 Identificação do Tema e Seleção da Questão de Pesquisa	28
5.2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão	31
5.3 FONTE DE INFORMAÇÃO	32
5.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA	32
5.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	36
5.6 PROCESSO DE EXTRAÇÃO DE DADOS	36
5.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E RISCO DE VÍES	37
5.8 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS	38
6 RESULTADOS	39
6.1 SELEÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS	39
6.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS QUE USARAM A PONTUAÇÃO GERAL DO HAND	44
6.3 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS QUE CLASSIFICARAM HAND NAS TRÊS CATEGORIAS DE FRASCATI	49
6.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS E VIÉS DE PUBLICAÇÃO	60
6.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS	61
6.5.1 Síntese dos Artigos do Primeiro Grupo (classificação geral do HAND)	61
6.5.2 Síntese dos Artigos do Segundo Grupo (classificação das três categorias propostas pelos critérios de Frascati)	67
7 DISCUSSÃO	83
8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	89
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
APÊNDICE 1	107
CURRÍCULO LATTES	110

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 Alguns exemplos de métodos e técnicas relacionados à avaliação nutricional, e alguns exemplos da importância relacionada a transtornos cognitivos e afetivos.....	23
QUADRO 2 Estratégia PICOS para a definição da questão da revisão sistemática. FSP-USP. São Paulo. 2022.	29
QUADRO 3 Especificação do acrônimo FINER. FSP-USP. São Paulo. 2022.	30
QUADRO 4 Exemplo de estratégia de busca na base de dados PubMed. FSP-USP. São Paulo. 2022.	34
QUADRO 5 Cruzamento dos termos com filtro de seleção. FSP-USP. São Paulo. 2022.	35

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 Fluxograma (Prisma 2020) de identificação dos artigos incluídos na revisão sistemática sobre ferramentas breves de triagem para rastreio do HAND. São Paulo, SP, Brasil, 2022.	40
FIGURA 2 Resumo do risco de viés e das preocupações com a aplicabilidade: os julgamentos dos autores da revisão sobre cada domínio para cada estudo incluído. São Paulo, SP, Brasil, 2022.	60

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Número de estudos encontrados, selecionados para leitura completa, e incluídos, segundo as bases de dados eletrônicas. São Paulo, SP, Brasil, 2022.	41
TABELA 2 Características dos estudos incluídos. FSP-USP. São Paulo, SP. 2022.	42
TABELA 3 Estudos sobre ferramentas de triagem para o rastreio do HAND (classificação geral) comparativamente e baterias neuropsicológicas. FSP-USP. São Paulo. 2022.	46
TABELA 4 Análise dos estudos sobre ferramentas breves de triagem para o rastreio do HAND e bateria neuropsicológica com a classificação das três categorias propostas pelos critérios de Frascati. FSP-USP. São Paulo. 2022.	50

LISTA DE ABREVIÇÕES

AAAME: Conselho Consultivo HAND da Ásia, Austrália, África e Oriente Médio

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ANI: Comprometimento Neurocognitivo Assintomático

BHE: Barreira Hematoencefálica

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde

DeCS: Descritores em Ciências da Saúde

FSP: Faculdade de Saúde Pública

HAD: Demência Associada ao HIV

HAND: *HIV-associated neurological disorders* (Comprometimento Neurocognitivo Associado ao HIV)

HDS: Escala de Demência do HIV

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HCSQ: HIV Cognitive Symptom Questionnaire

IHDS: Escala Internacional de Demência do HIV

ISBG: Inflamação Sistêmica de Baixo Grau

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MMSE: Mini Exame do Estado Mental

MND: Comprometimento Neurocognitivo Leve

MoCA: Avaliação Cognitiva de Montreal

PubMed: US National Library of Medicine

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis*

PROSPERO: *International Prospective Register of Systematic Reviews*

PVHIV: Pessoas Vivendo com HIV

QCRI: *Qatar Computing Research Institute*

QUADAS: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*

QUADAS 2: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2*

RS: Revisão Sistemática da Literatura

SNC: Sistema Nervoso Central

SSQ: Questões de sintomas Simioni

TARV: Terapia Antirretroviral

USP: Universidade de São Paulo

1 INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é um problema de saúde pública em todo o mundo¹. Globalmente, em 2020, foram identificadas 37,7 milhões (95%CI=30,2-45,1) de pessoas vivendo com HIV (PVHIV), sendo que 36 milhões (95% CI=28,9-43,2) eram adultos, e 1,7 milhão (95%CI=1,2 -2,2) tinham entre zero e 14 anos².

A infecção pelo HIV leva a uma redução importante na contagem dos linfócitos-T do tipo CD4+³, o que compromete severamente a imunidade. Sem nenhum tipo de tratamento, a pessoa infectada passa a desenvolver infecções oportunistas, o que leva a um inevitável prognóstico de mortalidade⁴. Entretanto, o advento da terapia antirretroviral (TARV), no início dos anos 2000, mudou a trajetória epidemiológica da doença. A combinação apropriada de drogas, desde que com adesão adequada, é capaz de reduzir a carga viral, tornando-a indetectável, e de restabelecer as concentrações sanguíneas dos linfócitos T-CD4+⁵⁻⁷. Com relação ao acesso à TARV no mundo, em 31 de junho de 2021, 28,2 milhões de pessoas estavam acessando a terapia antirretroviral².

Atualmente, pode-se afirmar que as pessoas que vivem com o HIV e que têm acesso e adesão à TARV têm uma expectativa de vida muito próxima às pessoas não infectadas⁸⁻¹⁰. No mundo, graças à TARV, a mortalidade relacionada à AIDS foi reduzida em 64% desde o pico das infecções (em 2004) e, desde 2010, essa redução ficou em 47%².

A despeito da grande contribuição da TARV para a sobrevivência e melhora da qualidade de vida das PVHIV, esse tratamento não proporciona a cura ou a eliminação do vírus. O tratamento deve acontecer de forma contínua por toda a vida. Ademais, a despeito dos inegáveis benefícios das TARV, alguns efeitos colaterais dessas drogas, juntamente com um efeito residual do vírus (reservatórios), levam as PVHIV em TARV a conviverem com um permanente estado de imunoativação, o que está associado a uma inflamação sistêmica de baixo grau (ISBG)⁵⁻⁷. Essa ISBG tem sido demonstrada como um dos principais fatores associados a diversos desfechos em saúde, atrelados à resistência insulínica e a transtornos metabólicos¹¹.

O Sistema Nervoso Central (SNC) é um importante alvo e reservatório para o HIV, o que tem sido associado a comprometimentos cognitivos, emocionais e, em longo prazo, ao desenvolvimento de demências¹². Embora a TARV tenha diminuído expressivamente a incidência de demências em PVHIV, ela ainda não é capaz de suprimir a ocorrência de alterações neurocognitivas. Essas alterações apresentam características específicas, e fazem parte de um conjunto de comprometimentos denominado *HIV-associated neurological disorders* (HAND)¹³. Três estágios constituem o desenvolvimento de HAND: comprometimento neurocognitivo assintomático (ANI), comprometimento neurocognitivo leve (MND) e demência associada ao HIV (HAD). A presença de HAND pode afetar a qualidade de vida, as atividades da vida diária e a adesão à TARV. À medida que a expectativa de vida das PVHIV aumenta devido aos melhoramentos da TARV, torna-se evidente que alterações neurológicas e cognitivas continuam sendo um desafio no tratamento. De fato, reconhece-se HAND como o conjunto de comorbidades com maiores desafios na era da TARV¹³.

Desta forma, rastrear sinais de HAND para posterior diagnóstico torna-se mandatório para todos os profissionais que atuam com PVHIV. Por exemplo, no acompanhamento nutricional dessas pessoas, o rastreio do HAND é importante para que o profissional possa manejar a adesão ao planejamento dietético. Por sua vez, os cuidados dietéticos podem colaborar com a prevenção ou até mesmo a desaceleração dos processos neurodegenerativos.

A despeito da importância dos acometimentos relacionados ao HAND, as ferramentas que vêm sendo utilizadas para seu rastreio ainda são objeto de muita discordância. Não há consenso, principalmente sobre quais ferramentas seriam mais sensíveis para identificação dos estágios iniciais de HAND (ANI e MND).

Com a finalidade de contribuir com o processo de compreensão das ferramentas para rastreio de HAND, a presente dissertação foi desenvolvida em forma de uma revisão sistemática da literatura.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HIV e SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A passagem do HIV para o SNC ocorre desde o início da infecção e em toda a evolução da doença, independente da presença de sintomas neurológicos imediatos¹⁴. O vírus atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) por um mecanismo denominado “cavalo de tróia”, utilizando outras células, principalmente os monócitos, como meio de transporte para atravessar essa barreira¹⁵. A consequência imediata da entrada do HIV no cérebro, além da própria presença e proliferação dos monócitos ativadas, é a subsequente infecção e ativação da micróglia e de astrócitos, que estão entre os tipos celulares responsáveis pela vigilância cerebral^{16,17}. Assim, essas células infectadas e ativadas passam a secretar moléculas como quimiocinas (por exemplo, CCL-2 e CXCL12), citocinas (principalmente TNF-alfa, IL-1B e IL-6), fatores neurotóxicos próprios do hospedeiro (como espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico, ácido quinolínico, entre outros) e derivados do vírus (proteínas TaT, Gp120, gp41, Nef, Vpr, Ver)¹⁸. A produção dessas moléculas tem como consequência processos de neurotoxicidade, o que leva à disfunção neuronal e morte celular¹⁸. Assim, o HIV no cérebro acarreta danos ao sistema nervoso, o que está relacionado a comprometimentos cognitivos. Há descrições de infecção do córtex frontal, de atrofia cerebral e desmielinização, atingindo as zonas periventriculares, corpo caloso, comissura anterior e trato óptico. Essas alterações determinam manifestações clínicas peculiares como bradicinesia (lentificação motora) e bradifrenia (lentificação no processamento de informação com consequente prejuízo no aprendizado e memória)¹⁹.

Poucos dias depois da infecção aguda, o vírus se estabelece no cérebro e pode permanecer durante anos²⁰. O HIV pode permanecer latente no SNC, porém sua presença também pode resultar em comprometimentos da função cognitiva causando déficits sutis de processos mentais como atenção, aprendizado, memória, velocidade do processamento de informações, capacidade de resolução de problemas e sintomas sensoriais e motores, independente da supressão da carga viral no sangue²¹.

Alterações neurológicas atribuídas ao HIV incluem alterações neurocognitivas, como perda da memória, lentificação psicomotora e déficit de atenção. Na fase inicial do quadro de HAND, esses sintomas costumam ser leves; porém, podem evoluir para déficits mais graves, tais como distúrbios da marcha, tremores e perda da habilidade motora fina ²⁷. Essas manifestações interferem na qualidade de vida, levando a prejuízos nas funções laborativas e na qualidade de vida, além de incidir de forma negativa na adesão ao tratamento do HIV ^{28,29}.

Algumas doenças oportunistas do SNC, como neurotoxoplasmose, meningite tuberculosa e neurocriptococose, também são consideradas relevantes causas de danos neurocognitivos e psiquiátricos. O espectro clínico e o grau variável de sequelas determinados por estas doenças podem causar declínio funcional significativo ²². Existem ainda diversos fatores que podem contribuir para o prognóstico de alterações neurocognitivas em PVHIV. Exemplos são as comorbidades como a hepatite C³⁸, o nadir de CD4 < 200 células/mm³ ⁽³⁹⁾, o uso de substâncias psicotrópicas⁴⁰, fatores de risco cardiovascular e diabetes¹³, nível de baixo de escolaridade⁴¹ e ansiedade e depressão, sendo que estes podem ocultar algum comprometimento neurocognitivo⁴².

A idade também é um importante fator relacionado ao desenvolvimento de HAND, devido às alterações anatômicas e funcionais do SNC no processo de envelhecimento ²⁰. Em jovens adultos, usualmente, as alterações neurocognitivas mais graves se manifestam nas fases avançadas da infecção, em pessoas sem tratamento ou com tratamento irregular, comprometendo predominantemente a região subcortical⁴³. As alterações neuropsicológicas mais frequentes são: o déficit de memória episódica, a redução na capacidade de concentração, abstração, planejamento e a diminuição na velocidade de processamento de informação ⁴³. Além disso, em adultos jovens em estágios avançados da doença, o domínio motor é o mais afetado. ⁴⁴ De acordo com McArthur, ³¹ a demência pelo HIV pode ser a evidência neurológica inicial da AIDS em 5% dos casos. Cabe ainda considerar que indivíduos com transtornos mentais parecem apresentar maior risco de se infectar pelo HIV do que a população geral. Pacientes com esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos, depressão, ansiedade, transtorno bipolar e abuso/dependência de álcool e outras drogas parecem estar mais vulneráveis ao risco de infecção pelo HIV ⁴⁵.

2.2 HIV, TERAPIA ANTIRRETROVIRAL e COMPROMETIMENTO NEUROCOGNITIVO ASSOCIADO AO HIV

Desde a introdução da TARV, a infecção pelo HIV tornou-se uma condição tratável, embora não tenham sido identificadas, até o momento, drogas que levem à erradicação do vírus no organismo humano. Por isso, as PVHIV convivem com efeitos residuais do vírus, juntamente com diversos efeitos colaterais das drogas utilizadas na TARV; isso faz com que PVHIV viva com condições crônicas. Especificamente, as manifestações cerebrais da infecção pelo HIV como os distúrbios das funções cognitivas, comportamentais, motoras e autônomas ²³⁻²⁶ permanecem um problema na prática clínica relacionada ao HIV.

A introdução da TARV mudou o curso epidemiológico do HAND, fundamentalmente reduzindo expressivamente a mortalidade e sendo capaz de estabilizar ou melhorar sintomas que anteriormente eram considerados mais graves³⁰. Entretanto, estudos apontam divergências sobre a efetividade de alguns antirretrovirais quanto à neuroatividade, ou seja, a penetração no SNC e consequente melhora da função neurocognitiva. A recuperação da função neurológica nas PVHIV após o início da TARV parece ser lenta e incompleta³¹; disfunções neuropsicológicas permanecem³²; mesmo PVHIV com carga viral indetectável mostram comprometimentos na atenção, memória, capacidade psicomotora ou funções executivas ³³⁻³⁵.

Cysique, Waters e Brew, ³⁶ em uma revisão sistemática, encontraram 16 estudos na literatura que avaliaram os efeitos da TARV de alta performance em aspectos neuropsicológicos. Desses, seis estudos com boa qualidade metodológica apontaram um efeito favorável na função cognitiva³⁶. Entretanto, nenhum deles atingiu poder estatístico maior que 80%, além de serem todos com desenho observacional. Os autores concluem a necessidade de estudos clínicos de grande porte para melhor compreensão dos efeitos cerebrais das TARV.

2.3 CLASSIFICAÇÃO DO COMPROMETIMENTO NEUROCOGNITIVO ASSOCIADO AO HIV

Os termos mais antigos para as manifestações cerebrais associadas ao HIV eram conhecidos como encefalopatia do HIV e complexo de demência da AIDS, que foram substituídos pelo termo *Comprometimentos Neurocognitivos Associados ao HIV*, em inglês - *HIV-associated neurological disorders (HAND)*^{13,37}. De acordo com a Academia Americana de Neurologia, esses comprometimentos são classificados seguindo alguns critérios, conhecidos como Critérios de Frascati¹³. Essa revisão da terminologia foi desencadeada pelo fato de que o curso da doença foi alterado com o advento das TARV. A terminologia atual de comprometimento neurocognitivo compreende três categorias, descritas a seguir:¹³

- Comprometimento Neurocognitivo Assintomático (ANI, *asymptomatic neurocognitive impairment*): Nesse estágio, há alterações de pelo menos um desvio padrão abaixo da média populacional, em dois ou mais domínios cognitivos. Essas alterações geralmente não demonstram impacto nas atividades de vida diária.

- Comprometimento Neurocognitivo Leve/moderado (MND, *mild neurocognitive disorder*): Nessa fase, também há alterações de pelo menos um desvio padrão abaixo da média populacional, em dois ou mais domínios cognitivos na avaliação neuropsicológica, porém com comprometimento leve nas atividades de vida diária.

- Demência Associada ao HIV (HAD, *HIV-associated dementia*): há alterações graves de dois ou mais domínios (geralmente múltiplos domínios) cognitivos, especialmente no aprendizado de novas informações. Há lentificação no processamento de novas informações e déficit em atenção, concentração e comprometimento significativo nas atividades de vida diária. Nesse estágio mais avançado dos HAND a pessoa se torna incapaz de realizar atividades diárias que anteriormente eram desempenhadas de forma independente. Além disso a pessoa apresenta significativa dificuldade motora³¹.

Dados epidemiológicos a partir dessa nova classificação têm apontado uma prevalência de HAND em PVHIV em torno de 50%, sendo MND e ANI mais comuns do que HAD. A prevalência de HAD diminuiu de 18% para <5% após o desenvolvimento e aprimoramento da TARV, enquanto a prevalência de MND aumentou de 12% para 17%, e de ANI, de 20% para 28%^{7,33}.

Heaton et al.³², avaliaram 1555 adultos infectados pelo HIV, recrutados de seis clínicas universitárias nos Estados Unidos e, após avaliação psiquiátrica e neuropsicológica, encontraram 52% do total da amostra com alterações

neuropsicológicas, sendo 33% ANI, 12% MND, 2% HAD. No Brasil, alguns estudos realizados em pacientes ambulatoriais têm avaliado a prevalência do HAND, com resultados variáveis, entre 30-74%⁴⁶. Outro estudo realizado com pacientes internados relatou prevalência de 5% de HAD, geralmente associado a doenças neurológicas⁴⁷. Oliveira et al⁴⁸ atribuíram o diagnóstico HAND a 46,5% dos 417 pacientes incluídos na pesquisa de um hospital de Belo Horizonte. Estudo realizado em dois hospitais de Recife com 52 pacientes com mais de 50 anos encontrou a presença de HAND em 36,5%⁴⁹. Troncoso⁵⁰ realizou na cidade de Marília - SP, um estudo que avaliou 111 pacientes com a escala de rastreio *International HIV Dementia Scale (IHDS)* e obteve um diagnóstico potencial de HAND em 53,2% dos participantes.

A elevada prevalência do HAND reforça a necessidade de que as funções neurocognitivas sejam regularmente avaliadas em PVHIV, inclusive naquelas sem queixas espontâneas. Gawron⁵¹, sublinha a importância do monitoramento do funcionamento neuropsicológico e da estrutura cerebral em pacientes cronicamente infectados, e que isso é especialmente importante em pacientes mais velhos com longo tempo de uso de TARV, pois podem estar em maior risco de desenvolver comprometimentos cerebrais cognitivos⁵¹.

Assim, identificar problemas de saúde mental entre PVHIV é essencial. No entanto, com muita frequência, essas pessoas não são adequadamente rastreadas, diagnosticadas e nem tratadas, e algumas razões podem ser enumeradas para essa lacuna. As pessoas podem não querer revelar seu estado psicológico aos profissionais de saúde por medo do estigma e da discriminação. Os profissionais de saúde podem não ter as habilidades ou o treinamento para detectar sintomas psicológicos ou ainda podem falhar em tomar as medidas necessárias para avaliação, gerenciamento e encaminhamento se os sintomas forem detectados⁵². Para Nightingale⁵³ a avaliação clínica dos PVHIV para o HAND, deve ser criteriosa e várias condições devem ser consideradas. O diagnóstico correto e precoce dessas complicações e o acompanhamento terapêutico podem reduzir as complicações neurocognitivas¹⁴.

2.4 TRIAGEM DO COMPROMETIMENTO NEUROCOGNITIVO ASSOCIADO AO HIV

O diagnóstico clínico preciso de HAND é idealmente baseado no desempenho em diversos testes neuropsicológicos ⁵⁴. A avaliação neuropsicológica é utilizada para quantificar alterações em processos cognitivos. Estes testes são sensíveis para detectar HAND e devem incluir os seguintes domínios: atenção/concentração; rapidez do processamento da informação; função executiva; raciocínio; abstração; memória/aprendizado; habilidade viso-espacial; e funcionamento motor. Deverão ser considerados fatores de confusão como, por exemplo, o uso de álcool, drogas ilícitas e determinadas drogas terapêuticas, antecedentes de doenças neurológicas ou psiquiátricas ¹⁴.

Os testes neuropsicológicos são extensos, complexos, e necessitam de profissionais especializados. Essas necessidades dificultam e muitas vezes impossibilitam a obtenção de informações mínimas e rápidas ⁵⁵. Por isso, a busca por ferramentas de rastreio para o HAND torna-se necessária. Embora ferramentas de rastreio não permitam a elaboração de um diagnóstico, elas permitem que diversos profissionais envolvidos com PVHIV, inclusive o nutricionista, possam direcionar estratégias de intervenção precocemente ⁵⁶. Assim, algumas ferramentas têm sido propostas e utilizadas para o rastreio de HAND em PVHIV, e a escolha daquela ou daquelas com maior sensibilidade para identificar o HAND em seus três estágios ainda é uma lacuna a ser preenchida.

2.5 O PAPEL DA NUTRIÇÃO NOS TRANSTORNOS MENTAIS E NEUROCOGNITIVOS

Evidências na literatura apontam uma importante associação, ou função, da nutrição nos transtornos cognitivos e afetivos. Por exemplo, há evidências de que os nutrientes ou outros diversos componentes da dieta não-nutrientes podem modular a atividade cerebral. Alguns micronutrientes associados ao estado mental incluem o

ácido fólico, a vitamina B-6 e a vitamina B-12. A vitamina D, além do zinco e do magnésio têm sido implicados no estado de saúde mental ^{57,58}.

Se por um lado, até o momento sejam raras ou inexistentes as pesquisas relacionadas a nutrientes e HAND ⁵⁹, por outro lado têm sido apresentados estudos relevantes associando diferentes nutrientes, alimentos e padrões de dieta que podem desacelerar ou prevenir o surgimento de transtornos mentais como a doença de Alzheimer ^{44,45,60} tumores cerebrais ⁶¹⁻⁶⁴, sintomas depressivos⁶⁵ outros transtornos mentais comuns ⁶⁶. Considerando algumas vias comuns entre essas doenças e o HAND (por exemplo a neuroinflamação), pode-se inferir similaridades nos aspectos relacionados à avaliação e às prescrições nutricionais.

A Organização Mundial de Saúde preconiza que as intervenções nutricionais façam parte de todos os programas de controle e tratamento da AIDS, pois podem melhorar a adesão e a efetividade da terapia antirretroviral⁶⁷. A avaliação nutricional nas PVHIV é indispensável para rastrear precocemente o risco nutricional e intervir eficazmente ^{68,69}.

Por definição, estado nutricional é um indicador do estado de saúde, em termos da concentração e disponibilidade de nutrientes na dieta e no organismo ^{70,71}. Para uma avaliação ampla do estado nutricional, é usual incorporar diferentes métodos e técnicas. GIBSON (2005)⁷⁰ propõe a sequência do A,B,C,D da avaliação nutricional como estratégia mnemônica. No Quadro 1, são apresentados alguns exemplos desses métodos, e também são descritos alguns exemplos da importância da aplicação desses métodos ao se pensar em transtornos mentais, sejam cognitivos ou afetivos.

QUADRO 1 Alguns exemplos de métodos e técnicas relacionados à avaliação nutricional, e alguns exemplos da importância relacionada a transtornos cognitivos e afetivos

Métodos	Descrição das principais técnicas	Alguns exemplos de medidas relacionadas ao acompanhamento nutricional dos transtornos mentais e cognitivos
Antropometria (e composição corporal)	Avaliação das dimensões corporais, em termos de quantidade, qualidade e distribuição de seus principais componentes (gordura, massa muscular, massa óssea e água corporal), o que é mais relacionado a macronutrientes. A utilização de medidas antropométricas é a forma mais simples e de	O excesso de peso, assim como o baixo peso, tem apontado relações com transtornos mentais e funções neurocognitivas.

	baixo custo para essa avaliação; entretanto, hoje pode-se considerar técnicas mais avançadas e sensíveis, como bioimpedância elétrica, raios-X de dupla energia (DXA ou DEXA), métodos por imagem como ressonância magnética nuclear, tomografia computadorizadas, entre outros.	A avaliação da gordura visceral, ou medidas relacionadas, são importantes indicadores de risco de doenças ou condições crônicas. Estudos indicam que a obesidade é um fator de risco para HAND ⁷²⁻⁷⁵ .
Bioquímica	As medidas das concentrações de nutrientes e compostos químicos em fluidos e tecidos do organismo é capaz de identificar o estado do organismo de maneira mais sensível do que a antropometria, pois identifica etapas anteriores à incorporação na massa corporal. Na prática clínica, essas medidas são realizadas no sangue total, plasma ou soro. As medidas bioquímicas podem identificar moléculas relacionadas a macronutrientes (por exemplo, glicemia, lipídeos, proteínas e aminoácidos), mas têm a grande relevância em identificar os micronutrientes (vitaminas, minerais e outros compostos não-nutrientes, mas com relevância nutricional).	Os ácidos graxos do tipo ômega 3 são importantes componentes de estruturas cerebrais, e se associam com densidade de receptores de serotonina no cérebro ^{76,77} . Vitaminas B6, B12 e ácido fólico são essenciais no chamado “metabolismo de um carbono”- via metabólica direcionada à síntese de compostos como os neurotransmissores ⁷⁸ .
Clínica	Entende-se como avaliação clínica do estado nutricional a identificação de sinais e sintomas indicativos de desvios nutricionais. Como exemplo, a palidez e a redução da energia decorrentes da deficiência de ferro, o ressecamento da pele em decorrência de deficiências de ácidos graxos essenciais entre outros. A identificação de outras condições que podem levar a desvios nutricionais, onde se pode citar o HAND, pode ser incluída neste grupo	A inclusão de ferramentas de rastreio relacionadas a transtornos mentais e neurocognitivos, incluindo o HAND, podem auxiliar no planejamento de condutas nutricionais.
Dieta	A avaliação da dieta é essencial no processo de avaliação nutricional, uma vez que é a partir dela que se planeja intervenções decorrentes de deficiências identificadas pelos outros métodos. A avaliação da dieta pode ser realizada por observação direta, mas na prática se utilizam ferramentas como avaliação do consumo alimentar de 24 horas, diários alimentares ou de listas de frequência alimentar.	Identificação da ingestão de nutrientes específicos e/ou padrões alimentares relacionados com transtornos mentais ^{70,71} .

FONTE: adaptado de Ribeiro, Melo e Tirapegui, 2018⁷¹; Gibson, 2005⁷⁰

A promoção da adesão ao tratamento e de um estilo de vida mais saudável, por meio de alimentação e atividade física, são medidas não farmacológicas igualmente destacadas pela literatura, beneficiando aqueles com sintomatologia

neurocognitiva, com melhora do quadro clínico e retardando a progressão da doença ^{22,37,79}. Por isso, a detecção precoce do HAND é imprescindível para um melhor prognóstico destes pacientes, para manutenção do estado de saúde, e para possibilitar a desaceleração da neurodegeneração ^{80,81}.

Rower e Fontoura (2020) ⁸² afirma ser fundamental que o nutricionista seja capaz de entender os processos cognitivos para melhores orientações nutricionais. Avaliar o paciente sob a ótica da cognição se torna um diferencial de atuação do profissional nutricionista. A compreensão da avaliação neuropsicológica pode apontar o como e o porquê dos comportamentos que se referem aos hábitos alimentares. Nesse contexto, é importante que o nutricionista seja capaz de realizar o rastreio das funções neurocognitivas em PVHIV por ferramentas de triagem.

3 JUSTIFICATIVA

Embora o perfil do comprometimento cognitivo associado ao HIV tenha sido modificado favoravelmente com a introdução da TARV, esse quadro ainda existe e pode levar a comprometimentos severos, como as demências. Os HAND atualmente constituem uma verdadeira “epidemia oculta”, ou seja, a identificação das fases assintomática e leve, nem sempre é feita pelos profissionais envolvidos com o acompanhamento dos pacientes.

A triagem do HAND é fundamental para o tratamento adequado das PVHIV, melhorando o tipo e a adesão ao TARV e a qualidade de vida. Além disso, a elaboração de condutas de diversos profissionais, incluindo as do nutricionista, poderão ser mais bem pensadas após a identificação de risco de comprometimentos neurocognitivos. Porém, ainda há lacunas na identificação da ferramenta ideal para triagem ou rastreio, principalmente para detectar as fases mais leves e poder intervir de forma precoce. Com isso é importante buscar na literatura quais dessas ferramentas estão sendo mais utilizadas e analisar seus desempenhos, na perspectiva de se pensar em intervenções preventivas.

4 OBJETIVOS

- Geral:
 - Identificar na literatura nacional e internacional, por meio de uma revisão sistemática, o uso de ferramentas de rastreio do HAND, e sua comparação com o procedimento considerado como “padrões-ouro”, a bateria de testes neuropsicológicos.

- Específico:
 - Identificar estudos que realizaram análises de sensibilidade e especificidade das ferramentas de rastreio, comparativamente ao padrão ouro para avaliação neurocognitiva (bateria neuropsicológica).

5 MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura (RS), e foi conduzido seguindo as recomendações PRISMA - um acrônimo para *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis* ^{83,84}. Para atender às recomendações de uma revisão sistemática, há necessidade de focar na estrutura, organização e documentação. Como em toda a investigação, o processo de revisão deve ser documentado de forma transparente em todas as partes, reproduzível e relatado claramente na publicação final ⁸⁵. Recentemente, a declaração PRISMA foi atualizada (PRISMA 2020), para garantir a atualidade e relevância e para refletir os avanços na metodologia e terminologia da revisão sistemática ⁸⁶.

5.1 PROTOCOLO E REGISTRO

O protocolo deste trabalho foi registrado na base *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), número do registro CRD42021227122.

5.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

5.2.1 Identificação do Tema e Seleção da Questão de Pesquisa

Para descrever todos os componentes relacionados ao problema identificado, utilizou-se o acrônimo PICOS, que corresponde a: P - Paciente ou Problema, I - Intervenção ou Exposição, C - Controle ou Comparação, O - "Outcomes" (desfecho) e S - Tipos de estudos. A estratégia PICOS pode ser utilizada para construir ou aprimorar questões de pesquisa, facilitando a recuperação de evidências nas bases

de dados, focando o propósito da pesquisa e evitando buscas desnecessárias nas bases de dados⁸⁷⁻⁸⁹. Assim, aplicando-se esta estratégia, a construção da questão do estudo se deu de acordo com o Quadro 2:

QUADRO 2 Estratégia PICOS para a definição da questão da revisão sistemática. FSP-USP. São Paulo. 2022.

P	População	Pessoas vivendo com HIV com idade maior ou igual 18 anos
I	Intervenção ou Exposição	Ferramentas de triagem para rastreio de algum comprometimento neurocognitivo associado ao HIV.
C	Comparador ou Controle	Baterias neurocognitivas consideradas padrões-ouro.
O	Desfecho	Comprometimento neurocognitivo associado ao HIV.
S	Tipos de estudos	Estudos clínicos randomizados, coortes, transversais, casos-controle

Fonte: Própria autora.

Visto a importância da pergunta de pesquisa, optou-se por aplicar também o acrônimo FINER, que reúne as cinco características básicas de uma boa questão de pesquisa; ele mostra pontos importantes na elaboração do PICOS, se a pergunta é factível, se é interessante, se é nova, se é ética e se é relevante⁹⁰. No Quadro 3, estão descritos detalhadamente os aspectos do acrônimo FINER:

QUADRO 3 Especificação do acróstico FINER. FSP-USP. São Paulo. 2022.

F	Factível	É necessário conhecer não somente seus limites, mas também os recursos disponíveis, antes de se iniciar o estudo. Isso evita o gasto de tempo e de recursos materiais e financeiros.	A equipe composta para realizar essa RS é capaz de executar.
I	Interessante	É importante que o problema da pesquisa seja de interesse do pesquisador.	Possibilidade de rastreamento de comprometimentos cognitivos na prática clínica, por qualquer profissional envolvido com a temática
N	Nova	Toda boa pesquisa deve produzir novos conhecimentos, ou, pelo menos, questionar, confirmar ou refutar algum achado anterior, ou, ainda, se os resultados obtidos podem ser replicados ou generalizados em outras populações e cenários.	Várias escalas são destinadas a rastrear comprometimentos cognitivos em PVHIV, porém há uma lacuna na literatura quanto à escolha da melhor ferramenta.
E	Ética	Neste aspecto, deve-se considerar se a pesquisa está delineada de modo que não comprometa a integridade, a autonomia e o bem-estar do participante da pesquisa.	O estudo não envolve problemas éticos
R	Relevante	Deve-se questionar por que a pergunta da pesquisa é importante e como suas respostas poderão contribuir para o conhecimento científico. A questão de pesquisa deve ser cuidadosamente revisada e estruturada e, caso haja necessidade, o projeto deve ser adequado para que possa ser respondido.	O público-alvo da revisão será beneficiado pelos resultados, uma vez que o melhor rastreamento permite estratégias interventivas precoces.

Fonte: Próprio autora.

Deste modo, definiu-se duas questões norteadoras para esta revisão sistemática:

“Quais são as ferramentas breves de triagem utilizadas para rastrear comprometimento neurocognitivo associado ao HIV, na prática clínica e em pesquisas?”

“Qual a sensibilidade e a especificidade dessas ferramentas frente à aplicação de uma bateria neurocognitiva considerada padrão ouro?”

5.2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão definidos para seleção dos estudos primários foram:

Inclusão:

- Estudos epidemiológicos ou clínicos, publicados e disponíveis integralmente nas bases de dados consultadas online ou em versões impressas.
- Trabalhos publicados a partir de 2007, ano da publicação dos critérios de Frascati para definição e classificação do HAND.
- Trabalhos cuja população de estudo seja com PVHIV.
- Trabalhos cujas PVHIV sejam adultas (idade maior ou igual a 18 anos).
- Trabalhos que tenham avaliado a presença de HAND por qualquer ferramenta de triagem, e que tenham comparado os resultados com o padrão ouro para essa avaliação (bateria neuropsicológica).
- Trabalhos que realizaram a comparação entre a ferramenta de rastreio e a bateria neuropsicológica com base nos critérios de Frascati para avaliação e classificação do HAND.

Exclusão:

- Trabalhos que investigaram HAND, ou comprometimento cognitivo, sem mencionar ou considerar os critérios de Frascati.
- Trabalhos publicados em idiomas diferentes do inglês, espanhol ou português.

5.3 FONTE DE INFORMAÇÃO

Os estudos primários para este trabalho foram selecionados a partir da busca online em seis bases de dados, consideradas as maiores na área da saúde: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), US National Library of Medicine (PubMed), Embase, Web of Science, Scopus e Scielo.

5.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Com auxílio de uma profissional bibliotecária, foram realizadas consultas a três dicionários de sinônimos de vocabulário controlado para conhecer os descritores, são eles:

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde criado pela BIREME para servir como uma linguagem única na indexação de artigos de revistas científicas, livros, anais de congressos, relatórios técnicos, e outros tipos de materiais, assim como para ser usado na pesquisa e recuperação de assuntos da literatura científica nas fontes de informação disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) como LILACS, MEDLINE e outras ⁹¹.

MeSH - Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine com o objetivo de permitir o uso de terminologia comum para pesquisa em múltiplos idiomas, proporcionando um meio consistente e único para a recuperação da informação. É usado para indexar, catalogar e pesquisar informações biomédicas e relacionadas à

saúde. O MeSH inclui os cabeçalhos de assuntos que aparecem no MEDLINE / PubMed⁹².

Emtree- coleção de palavras-chave padronizadas no Embase. Os termos da Emtree são adicionados aos artigos para descrever o conteúdo de um artigo de maneira uniforme. Os artigos inseridos no Embase são atribuídos automaticamente aos termos do Emtree (usando um algoritmo). Esses termos do Emtree são verificados e corrigidos manualmente pelos indexadores do Embase⁹³.

A partir das palavras chaves, obteve-se os descritores e os termos de buscas foram cruzados entre si de diferentes formas em cada base de dados através de operadores booleanos, representados por AND (combinação restritiva) e/ou OR (combinação aditiva)⁸⁹. Os termos de buscas e estratégias de busca foram definidos e estão apresentados nos Quadros 4 e 5.

QUADRO 4 Exemplo de estratégia de busca na base de dados PubMed. FSP-USP. São Paulo. 2022.

Palavra chave	Estratégia
Cognição	<p>#1 (TI=("Cognitive Dissonance" OR "Cognitive Dissonances" OR "dissonance cognitive" OR "Cognitive dysfunction" OR "Cognitive Dysfunctions" OR "dysfunction cognitive" OR "dysfunctions cognitive" OR "Cognitive Impairments" OR "Cognitive Impairment" OR "impairment cognitive" OR "impairments cognitive" OR "Mild Cognitive Impairment" OR "cognitive impairment mild" OR "cognitive impairments mild" OR "impairment mild cognitive" OR "impairments mild cognitive" OR "Mild Cognitive Impairments" OR "Mild Neurocognitive Disorder" OR "disorder mild neurocognitive" OR "disorders mild neurocognitive" OR "Mild Neurocognitive Disorders" OR "neurocognitive disorder mild" OR "neurocognitive disorders mild" OR "Cognitive Decline" OR "Cognitive Declines" OR "decline cognitive" OR "Mental Deterioration" OR "deterioration mental" OR "Cognitive Reserve" OR "Cognitive Reserves" OR "reserve cognitive" OR "reserves cognitive" OR "Brain Reserve" OR "Brain Reserves" OR "reserve brain" OR "reserves brain" OR "Cognition disorders" OR "disorder cognition" OR "disorders cognition" OR "Overinclusion")&nbsp;)&nbsp;OR&nbsp;);(AB=("Cognitive Dissonance" OR "Cognitive Dissonances" OR "dissonance cognitive" OR "Cognitive dysfunction" OR "Cognitive Dysfunctions" OR "dysfunction cognitive" OR "dysfunctions cognitive" OR "Cognitive Impairments" OR "Cognitive Impairment" OR "impairment cognitive" OR "impairments cognitive" OR "Mild Cognitive Impairment" OR "cognitive impairment mild" OR "cognitive impairments mild" OR "impairment mild cognitive" OR "impairments mild cognitive" OR "Mild Cognitive Impairments" OR "Mild Neurocognitive Disorder" OR "disorder mild neurocognitive" OR "disorders mild neurocognitive" OR "Mild Neurocognitive Disorders" OR "neurocognitive disorder mild" OR "neurocognitive disorders mild" OR "Cognitive Decline" OR "Cognitive Declines" OR "decline cognitive" OR "Mental Deterioration" OR "deterioration mental" OR "Cognitive Reserve" OR "Cognitive Reserves" OR "reserve cognitive" OR "reserves cognitive" OR "Brain Reserve" OR "Brain Reserves" OR "reserve brain" OR "reserves brain" OR "Cognition disorders" OR "disorder cognition" OR "disorders cognition" OR "Overinclusion")&nbsp;)&nbsp;OR&nbsp;);(ALL=("cognition/classification" OR "cognition/diagnosis")&nbsp;))&nbsp;)&nbsp;)&nbsp;Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&amp;HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=1900-2020</p>

"continuação"

HIV	#2 TITLE-ABS ("HIV" OR "Human Immunodeficiency Virus" OR "immunodeficiency virus human" OR "immunodeficiency viruses human" OR "virus human immunodeficiency" OR "viruses human immunodeficiency" OR "Human Immunodeficiency Viruses" OR "human t cell lymphotropic virus type iii" OR "human t cell lymphotropic virus type iii" OR "human t cell leukemia virus type iii" OR "human t cell leukemia virus type iii" OR "LAV-HTLV-III" OR "lymphadenopathy associated virus" OR "lymphadenopathy associated virus" OR "virus lymphadenopathy associated" OR "viruses lymphadenopathy associated" OR "human t lymphotropic virus type iii" OR "human t lymphotropic virus type iii" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "virus aids" OR "viruses aids" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus" OR "HTLV-III")
TARV	TITLE-ABS ("antiretroviral therapy highly active" OR "antiretroviral therapy" OR "Highly Active Antiretroviral Therapy" OR "HAART" OR "Aids dementia complex" OR "complex aids dementia" OR "dementia complex aids" OR "hiv associated cognitive motor complex" OR "hiv associated cognitive motor complex" OR "Acquired-Immune Deficiency Syndrome Dementia Complex" OR "aids related dementia complex" OR "aids related dementia complex" OR "HIV Dementia" OR "dementia hiv" OR "hiv 1 associated cognitive motor complex" OR "hiv 1 associated cognitive motor complex" OR "HIV Encephalopathy" OR "HIV Encephalopathies" OR "encephalopathy aids" OR "encephalopathy hiv" OR "AIDS Encephalopathy")

Fonte: Própria autora.

QUADRO 5 Cruzamento dos termos com filtro de seleção. FSP-USP. São Paulo. 2022.

Cruzamento	Filtro
#1 and #2 and #3=1.883	2007 a 2020 e Adulto mais de 19 anos

Fonte: Próprio autora.

5.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Com a estratégia de busca e os critérios de inclusão e exclusão definidos, iniciou-se a busca pelos artigos em cada base de dados. Para auxiliar na condução da revisão, o gerenciador de referências ZOTERO foi utilizado. Para cada estratégia, uma pasta foi criada no gerenciador para organizar os dados. Em seguida, foram removidas as duplicações e os dados foram exportados para uma planilha de Microsoft EXCEL, onde foi realizada uma nova verificação de duplicidade. Com os artigos organizados na planilha do Microsoft EXCEL, foi realizada a leitura dos títulos e dos resumos de cada estudo. Esse processo foi feito por duas pesquisadoras independentes e após confronto dos textos incluídos ou excluídos, as divergências foram checadas por uma terceira pesquisadora; as divergências foram solucionadas em uma reunião de consenso. Nessa etapa, foram excluídos os estudos que não atendiam às demandas do presente projeto. Após esse processo, os estudos pré-selecionados foram obtidos e lidos na íntegra, também por dois pesquisadores independentes, para a seleção final. Nessa etapa utilizou-se o aplicativo Rayyan, desenvolvido pelo *Qatar Computing Research Institute* (QCRI), como uma ferramenta auxiliar para arquivamento, organização e seleção dos artigos ⁹⁴. Os motivos de exclusão dos estudos foram devidamente registrados e justificados. As discordâncias também foram avaliadas por uma terceira pesquisadora e solucionadas em uma reunião de consenso. Assim, chegou-se ao número total de estudos incluídos na revisão.

5.6 PROCESSO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

Para sistematizar a extração de dados dos estudos optou-se em utilizar um instrumento previamente elaborado pela pesquisadora (Apêndice 1). A utilização de um instrumento nesta etapa da pesquisa assegura que todos os dados relevantes sejam extraídos, reduz os vieses de pesquisa, garante precisão na checagem das informações e serve como registro para consultas ⁹⁵. O instrumento foi composto pelos

seguintes itens: título do artigo, título do periódico, autores, local de estudo, idioma, ano de publicação, instituição sede do estudo, tipo de revista científica, características metodológicas, tipo de estudo, objetivo do estudo, população ou amostra, tamanho da população ou amostra, amostragem, características da população estudada, coleta de dados, intervenções realizadas, análise, principais resultados e implicações e principais conclusões.

5.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E RISCO DE VÍES

O risco de viés e a qualidade dos estudos selecionados foram avaliados pela ferramenta QUADAS-2 (avaliação da qualidade dos estudos de acurácia diagnóstica). Esta ferramenta permitiu uma classificação do risco de viés e aplicabilidade de estudos de precisão diagnóstica primária. Ela oferece recursos adicionais e aprimorados, incluindo a distinção entre viés e aplicabilidade, identificando quatro domínios principais apoiados por questões de sinalização para auxiliar no julgamento e classificação do risco de viés, e preocupações sobre aplicabilidade como "alto" e "baixo" ⁹⁶. Os primeiros três domínios chave são avaliados em risco de vieses e aplicabilidade, e o último apenas em risco de viés. Uma parte importante da metodologia de revisão sistemática é a avaliação da qualidade dos estudos incluídos, pois fornece uma indicação de quão confiáveis são seus resultados. A ferramenta QUADAS foi desenvolvida em 2003 e foi revisada em 2011 (QUADAS-2)⁹⁷.

Os quatro domínios-chave do QUADAS-2 representam as principais fontes de vieses e referem-se a:

(i) Questões relacionadas à seleção dos pacientes: se foram casos consecutivos ou randômicos; se o desenho caso controle foi evitado e se o estudo evitou exclusões inapropriadas de casos.

(ii) Teste índice: a questão é se os seus resultados foram interpretados sem o conhecimento do teste padrão de referência.

(iii) Padrão de referência: se classifica corretamente a condição alvo e se seu resultado foi interpretado sem o conhecimento do teste índice.

(iv) Fluxo e tempo: é questionado se houve intervalo adequado entre os testes índice e o padrão; se todos os casos receberam o teste padrão e se todos os pacientes foram incluídos na análise.

Esses domínios foram respondidos por perguntas relacionadas ao desenho do estudo que podiam ser: “sim” caso houvesse baixo risco de viés, “incerto” quando não era possível determinar o risco e “não” para um alto risco de viés.

5.8 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

Para esse estudo considerou-se dois agrupamentos:

(i) Estudos que compararam a ferramenta de triagem com o padrão ouro, porém utilizando apenas a classificação geral do critério de Frascati (presença ou não do HAND) e

(ii) estudos que além da comparação da ferramenta com o padrão ouro, fizeram a classificação do HAND nas três categorias descritas nos critérios de Frascati (ANI, MND e HAD).

6 RESULTADOS

6.1 SELEÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

A Figura 1 descreve o fluxo para obtenção dos estudos da presente revisão. A busca nas bases de dados identificou 1.505 publicações, das quais 602 foram excluídas por estarem duplicadas, sendo as demais submetidas à leitura de seus resumos e títulos. A partir dessa etapa, 511 publicações foram excluídas, e 392 foram elegíveis para leitura na íntegra. Dessas leituras, houve 377 exclusões, por diferentes razões descritas na figura. Portanto, 15 estudos foram condizentes com o objetivo da pesquisa e incluídos para análise final desta revisão. Desses 15 estudos, cinco deles fizeram a comparação com o padrão ouro apenas no que diz respeito à presença ou ausência do HAND. Os demais estudos exploraram as três categorias propostas para o HAND (ANI, MND e HAD). Para organização dos estudos incluídos, a letra E de estudo mais número, ordenará os artigos.

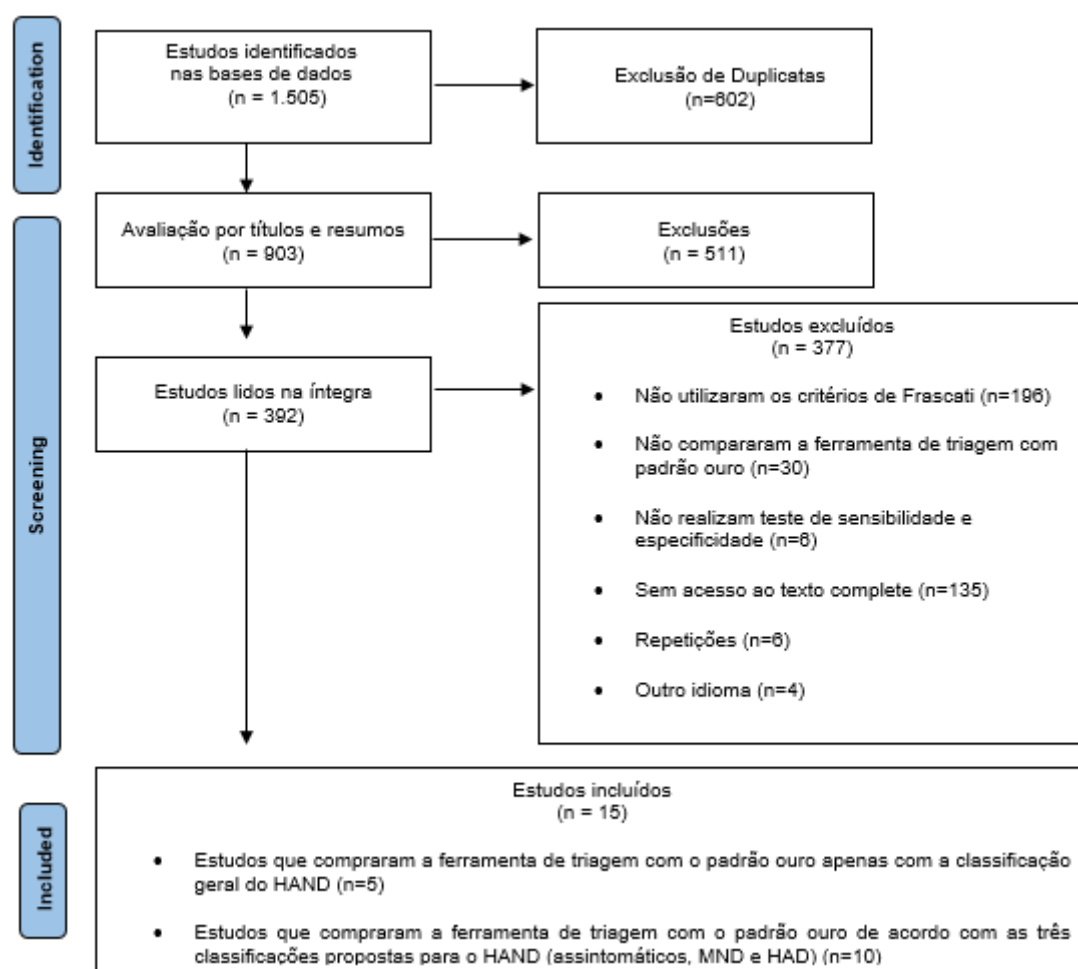


FIGURA 1 Fluxograma (Prisma 2020) de identificação dos artigos incluídos na revisão sistemática sobre ferramentas breves de triagem para rastreamento do HAND. São Paulo, SP, Brasil, 2022.

Fonte: Page et al. 2020⁸⁶

Na Tabela 1 estão relacionados o total de artigos encontrados e incluídos, em cada base de dados. A base de dados que obteve maior número de publicações foi a Scopus (419), seguida pela Web of Science (354), PubMed (339), Embase (331), Scielo (44) e Lilacs (18).

TABELA 1 Número de estudos encontrados, selecionados para leitura completa, e incluídos, segundo as bases de dados eletrônicas. São Paulo, SP, Brasil, 2022.

Base de dados	Encontrados	Incluídos
Embase	331	0
Scopus	419	6
Web of Science	354	1
PubMed	339	7
Lilacs	18	0
Scielo	44	1
Total	1505	15

Fonte: Próprio autora.

Na Tabela 2 são identificados os estudos incluídos na análise, seguindo uma ordem cronológica, e evidenciando o ano, autor, título, periódico, idioma e país do estudo. O ano de 2017 foi o de maior número de publicações. Todos os artigos estavam no idioma inglês. Dentre os estudos, quatro foram realizados na Europa, quatro na África, três na América do Norte, três na Ásia e dois na América do Sul, particularmente no Brasil.

TABELA 2 Características dos estudos incluídos. FSP-USP. São Paulo, SP. 2022.

Estudo	Primeiro autor/ano	Título	Periódico	Idioma	País do estudo
E1	Simioni et al, ⁹⁸ 2010	Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia	AIDS	Inglês	Suíça
E2	Joska et al, ⁹⁹ 2011	Validity of the international HIV dementia scale in South Africa	AIDS Patient Care and STDs	Inglês	África do Sul
E3	Sakamoto et al, ¹⁰⁰ 2013	Concurrent classification accuracy of the HIV dementia scale for HIV-associated neurocognitive disorders in the CHARTER Cohort.	J Acquir Immune Defic Syndr.	Inglês	EUA
E4	Chalermchai et al, ¹⁰¹ 2013	<i>Trail Making Test A</i> improves performance characteristics of the International HIV Dementia Scale to identify symptomatic HAND	Journal of NeuroVirology	Inglês	Tailândia
E5	Rodrigues et al, ¹⁰² 2013	Validity of the International HIV Dementia Scale in Brazil	Arquivos de Neuro-Psiquiatria	Inglês	Brasil
E6	Ku et al, ¹⁰³ 2014	HIV-associated neurocognitive disorder in HIV-infected Koreans: The Korean NeuroAIDS Project	HIV Medicine	Inglês	Coreia do Sul
E7	Janssen et al, ¹⁰⁴ 2015	Validity of the Montreal Cognitive Assessment and the HIV Dementia Scale in the assessment of cognitive impairment in HIV-1 infected patients	Journal of NeuroVirology	Inglês	Holanda
E8	Milanini et al, ¹⁰⁵ 2016	Neuropsychological screening tools in Italian HIV+ patients: a comparison of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini Mental State Examination (MMSE)	Clinical Neuropsychologist	Inglês	Itália
E9	Van Den Dries et al, ¹⁰⁶ 2017	Neurocognitive Impairment in a Chronically Well-Suppressed HIV-Infected Population: The Dutch TREVI Cohort Study	AIDS Patient Care and STDs	Inglês	Holanda
E10	Gouse et al, ¹⁰⁷ 2017	Adding a brief self-report cognitive tool to the IHDS improves effectiveness of identifying patients with HIV-associated dementia in	Journal of NeuroVirology	Inglês	África do Sul

"continua"

South Africa					
E11	López et al, ¹⁰⁸ 2017	Diagnostic utility of the HIV dementia scale and the international HIV dementia scale in screening for HIV-associated neurocognitive disorders among Spanish-speaking adults	Applied neuropsychology. Adult	Inglês	EUA
E12	de Almeida et al, ¹⁰⁹ 2017	Improving detection of HIV-associated cognitive impairment: Comparison of the International HIV Dementia Scale and a Brief Screening Battery	Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)	Inglês	Brasil
E13	Hakkers et al, ¹¹⁰ 2018	The Montreal Cognitive Assessment–Basic (MoCA-B) is not a reliable screening tool for cognitive decline in HIV patients receiving combination antiretroviral therapy in rural South Africa	International Journal of Infectious Diseases	Inglês	África Subsaariana
E14	Kami-Onaga et al, ¹¹¹ 2018	Comparison of two screening tests for HIV-associated neurocognitive disorder suspected Japanese patients with respect to cART usage	PLoS ONE	Inglês	Japão
E15	Molinaro et al, ¹¹² 2020	Utility of the International HIV Dementia Scale for HIV-Associated Neurocognitive Disorder	Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)	Inglês	Uganda

Fonte: Próprio autora.

De acordo com os critérios de inclusão, todos os estudos investigaram a validade de diferentes ferramentas de rastreio comparativamente à realização da chamada bateria neuropsicológica, utilizando diferentes métodos estatísticos. Nessas investigações, foram identificadas algumas diferenças entre os estudos, além das próprias ferramentas de rastreio. Uma diferença é que os estudos não foram homogêneos quanto às baterias neuropsicológicas, elas incluíam diferentes conjuntos de testes. Outra diferença, já descrita na Figura 1, é que alguns estudos fizeram a validação somente considerando a pontuação geral para identificação do HAND, e outros validaram as três classificações desses comprometimentos, como estabelecidos nos critérios de Frascati¹³. Desta forma, os estudos foram divididos em dois grupos, os que validaram as ferramentas usando a pontuação geral para o HAND (descritos na Tabela 3), e os que validaram cada categoria (Tabela 4). Ambas as tabelas descrevem a identificação do estudo, os objetivos do estudo relacionado à presente RS, o delineamento do estudo, o número de participantes, gênero, idade, ferramentas de triagem utilizadas, resultados e conclusão do estudo.

6.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS QUE USARAM A PONTUAÇÃO GERAL DO HAND

Dos cinco artigos incluídos na Tabela 3, quatro estudos foram realizados na Europa^{98,104,105,106} e um nos Estados Unidos da América (EUA)¹⁰⁸. O intervalo de publicação dos estudos foi de 2010 a 2017, mas com predominância do ano de 2017. Todos os estudos são observacionais e de caráter transversal. O recrutamento dos participantes desses estudos foi realizado em unidades de saúde. Com relação às características da amostra, em todos os estudos os participantes apresentaram idade média que variou de 44,9 a 48,2 anos; o número amostral variou de 69 a 100. Já de acordo com o sexo, a maioria dos participantes era do sexo masculino.

As seguintes ferramentas de triagem para rastreio do HAND foram: Escala Internacional de Demência do HIV (IHDS)^{106,108}, Mini Exame do Estado Mental (MMSE)¹⁰⁵, Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA)^{104,105}, Escala de Demência do HIV (HDS)^{98,104,108} e as "Três questões"¹⁰⁶ elaboradas por pesquisadores da Suíça⁹⁸,

conhecidas como “Questões de sintomas Simioni (SSQ)”. Em todos os estudos, os objetivos foram determinar a validade das ferramentas para detectar comprometimento cognitivo, e quatro estudos avaliaram duas ferramentas de triagem contra o a bateria neurocognitiva; um estudo, de Van Den Dries et al,¹⁰⁶ foi o único que testou duas ferramentas de forma complementar com intuito de melhorar a sensibilidade.

Os cinco estudos testaram diferentes pontos de corte para as ferramentas em comparação às baterias neurocognitivas. Na sua totalidade, os resultados não foram satisfatórios com relação a utilização das ferramentas para o rastreio do HAND, uma vez que apresentaram baixa sensibilidade e/ou baixa especificidade. Apenas o estudo López et al¹⁰⁸, identificou um equilíbrio razoável entre sensibilidade e especificidade para a ferramenta HDS comparativamente à bateria neuropsicológica.

TABELA 3 Estudos sobre ferramentas de triagem para o rastreio do HAND (classificação geral) comparativamente e baterias neuropsicológicas. FSP-USP. São Paulo. 2022.

Estudo	Objetivos do estudo relacionado à presente RS	Delineamento do estudo	Número de participantes e proporção entre homens e mulheres	Idade média ou mediana (em anos)	Ferramenta(s) de triagem comparada(s) com o padrão ouro (bateria neuropsicológica), e número de pessoas com comprometimento cognitivo	Resultados encontrados relacionados a: sensibilidade (Se), especificidade (Sp), área sobre a curva (AUC), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN)	Conclusões quanto à utilização da ferramenta
E1 Simioni ⁹⁸ 2010	Determinar a frequência de HAND em PVHIV em uso de TARV com carga viral indetectável; Relacionar a presença de HAND com queixas subjetivas; Avaliar o valor da escala HDS para detectar comprometimentos cognitivos menores em PVHIV com carga viral indetectável.	Transversal	100 (72% homens) 50 com CC e 50 sem CC	Média= 46	HDS Não foi informado o número de pessoas com CC Bateria neuropsicológica CC encontrado:74/100 (74%) ANI: 42% MND: 28% HAD: 4% Apesar da classificação, o estudo não apresentou valores de Se e Sp nas classificações.	HDS No ponto de corte <10 resultou: Se= 54,1% e Sp=96,2%. Para participantes com queixas subjetivas: No ponto de corte de <14 resultou: Se=83%;Sp=63%; VPP:92% Para participantes sem queixas subjetivas No ponto de corte de <14 resultou: Se=88%;Sp=67%; VPP:82%	A análise de sensibilidade do HDS revelou que um ponto de corte de 14 pontos ou menos estava associado a uma boa sensibilidade e um bom valor preditivo para detectar HAND, apesar de uma especificidade um pouco diminuída, tanto em participantes com ou sem queixas subjetivas.

“continuação”

E8 Janssen et al, ¹⁰⁴ 2015	Determinar a validade do MoCA e do HDS na detecção de CC em PVHIV	Transversal	95 (87,4% homens)	Média= 48,2	<p>HDS (ponto de corte <26) CC: 12/95; 12,6%</p> <p>MoCA (ponto de corte <11) CC: 33/95; 34,7%</p> <p>Bateria neuropsicológica CC: 39/95; 41.1%</p>	<p>Não foi possível obter uma combinação ótima entre Se (>0,8) e Sp (>0,6) para nenhuma das duas ferramentas.</p> <p>MoCA: Se=56 %; Sp=63 % (ponto de corte 26,5); AUC= 0,70 (CI=0.59- 0.80, p=0.001)</p> <p>HDS: Se=26 %; Sp=96 % (ponto de corte 11,25); AUC= 0,67 (CI=0.56–0.79, p=0.005)</p>	<p>HDS e MoCA apresentaram sensibilidade moderada combinada com baixa especificidade; portanto os autores não recomendam o uso dessas ferramentas.</p>
E9 Milanini et al, ¹⁰⁵ 2016	Avaliar a precisão do MoCA e do MMSE na detecção de CC em PVHIV	Transversal	93 (75,3% homens)	Média= 47	<p>MoCA CC: 8/93; 8,6% (ponto de corte de 22).</p> <p>Bateria neuropsicológica CC:13/93; 14%</p>	<p>Como o MMSE não mostrou associação significativa com a bateria neuropsicológica, somente foram testados os valores do MoCA.</p> <p>Se=62 %; Sp=76 %; VPP=30 % VPN=94 % /AUC=0,70</p>	<p>Embora os autores tenham encontrado resultados moderados com o MoCA, eles ainda consideraram que devem ser desenvolvidas e testadas outras ferramentas.</p>
E10 Van Den Dries et al, ¹⁰⁶ 2017	Testar a sensibilidade do IHDS, em combinação ou não com um questionário de queixas cognitivas (questionário de Simioni), para	Transversal	69 (89% homens)	Média= 48	<p>IHDS CC: 34/69; 49,3% (Ponto de corte <10)</p> <p>Questões de Simioni CC: 54/69; 78,2%</p>	<p>Questões de Simioni-sensibilidade razoável com baixa especificidade; a combinação com o IHDS melhorou a especificidade, mas em detrimento da sensibilidade</p> <p>Questões de Simioni: Se=82%; Sp= 24%</p> <p>IDHS + Questões de Simioni:</p>	<p>Os autores concluem que as ferramentas utilizadas para identificação de CC em PVHIV são insuficientes para</p>

identificar CC em PVHIV					Bateria neuropsicológica CC: 59/69; 85,5%	Se=50%; Sp=73%. IDHS Se=68%; Sp=63% Não foram apresentados valores de VPP, VPN e AUC.	identificação do HANDS
E12 Lopez et al, ¹⁰⁸ 2017	Examinar a utilidade diagnóstica das ferramentas HDS e IHDS para rastrear HAND em PVHIV de língua espanhola.	Transversal	100 (80% homens)	Média= 44,95	IHDS (Ponto de corte 9) CC=não informado	IHDS não mostrou associações significativas entre os domínios neuropsicológicos.	Os autores concluem que HDS é eficaz para identificação de CC para essa população; a IHDS é um instrumento inadequadas; e, portanto, não recomendaram para a população estudada.
					HDS (Ponto de corte 9,5) CC=não informado	HDS se mostrou mais sensível à detecção de HAND do que o IHDS HDS apresentou equilíbrio entre sensibilidade e especificidade. IHDS apresentou sensibilidade baixa.	
					Bateria neuropsicológica CC: 47/100 (47%)	IHDS: Se=41,3%/ Sp=75%/VPP=59,4%/VPN=59,1%/AUC=0,600	
						HDS: Se=68,2%/Sp=68,6%/VPP=65,2%/VPN=71,4%/AUC=0,706	

Legenda: Se= sensibilidade; Sp= especificidade; VPP= valor preditivo positivo; VPN= valor preditivo negativo; AUC= área sob a curva; CC= comprometimento cognitivo; OD= odd ratio; CI= Índice de confiança de 95%. Fonte: Própria autora

6.3 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS QUE CLASSIFICARAM HAND NAS TRÊS CATEGORIAS DE FRASCATI

Dos dez artigos incluídos no segundo grupo, descritos na Tabela 4, um foi desenvolvido na América do Norte¹⁰⁰, quatro na África^{99,107,110,112}, três na Ásia^{101,103,111} e dois no Brasil^{102,109}. O intervalo de publicação dos estudos foi de 2011 a 2020, mas com predominância, também, no ano de 2017. Todos os estudos incluídos são observacionais, sendo nove de caráter transversal e um coorte. O recrutamento dos participantes desses estudos foi realizado em unidades de saúde. As idades dos participantes variaram de 29,75 a 46 anos. O número amostral variou de 49 a 1580. Já de acordo com o sexo, a maioria dos participantes era do sexo masculino. Quatro estudos utilizaram grupos controle^{99,102,109,110}.

As seguintes ferramentas de triagem breves para rastreio do HAND foram utilizadas nesses estudos: IHDS^{99,101,102,103,107,109,110,111,112}, MMSE¹¹¹, MoCA^{103,110}, HDS¹⁰⁰, Quatro perguntas-chave¹⁰³ propostas pelo Conselho Consultivo HAND da Ásia, Austrália África e Oriente Médio (AAAME)⁵⁶, *HIV Cognitive Symptom Questionnaire* (HCSQ)¹⁰⁷. Em todos os estudos, nota-se que os objetivos foram determinar a validade das ferramentas para detectar comprometimento cognitivo em suas diferentes classificações e principalmente se as ferramentas seriam úteis para rastreio das formas leves do HAND. A maioria dos estudos avaliou mais de duas ferramentas, sendo que Chalermchai¹⁰¹ e Gouse¹⁰⁷, fizeram análise complementar de uma ferramenta a outra com intuito de melhorar a sensibilidade do rastreio, IHDS combinado com *Trail Making Test A* e IHDS combinado com HCSQ, respectivamente. De Almeida¹⁰⁹ além de avaliar a IHDS, também avaliou baterias de triagem breves de três testes.

Todos os estudos avaliaram as ferramentas em diferentes pontos de cortes e compararam com uma bateria neurocognitiva abrangente. Na sua totalidade, os resultados não foram satisfatórios com relação a utilização das ferramentas para o rastreio do HAND, principalmente para as formas leve (ANI/MND), resultando em baixa sensibilidade.

TABELA 4 Análise dos estudos sobre ferramentas breves de triagem para o rastreamento do HAND e bateria neuropsicológica com a classificação das três categorias propostas pelos critérios de Frascati. FSP-USP. São Paulo. 2022.

Estudo	Objetivos do estudo relacionado à presente RS	Delineamento do estudo	Número de participantes e proporção entre homens e mulheres	Idade média ou mediana (em anos)	Ferramenta(s) de triagem comparada(s) com o padrão ouro (bateria neuropsicológica) e número de pessoas com comprometimento cognitivo, ANI, MND e/ou HAD	Resultados encontrados relacionados a: sensibilidade (Se), especificidade (Sp), área sob a curva (AUC), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN)	Conclusões quanto à utilização da ferramenta
E2 Joska ⁹⁹ 2011	Descrever o desempenho da IHDS na classificação do HAND de acordo com os critérios da American Academy of Neurology.	Transversal	190 participantes no total Grupo HIV+ 96 (79,2% mulheres) Grupo HIV- 94 (62,4% mulheres)	Média= 29,75 no grupo PVHIV e 25,16 no grupo HIV-	IHDS Não foi informado o número de pessoas com CC Bateria neuropsicológica : CC (geral): 78/96 (81%) ANI: 13/96(16%) MND: 30/96(38%) HAD: 35/96(44%)	IHDS Comparando MND + HAD com as outras categorias: AUC= 0,640 No ponto de corte ≤10: Se=45%; Sp= 79%, No ponto de corte ≤11: Se= 72%; Sp= 46% Comparando apenas HAD com normalidade: AUC= 0.600 No ponto de corte ≤11: SE= 74%; Sp= 33%	O ponto de corte de 11 é mais sensível para detectar MND e HAD. O IHDS teve um desempenho satisfatório em comparação à bateria detalhada, pois foi capaz de discriminar as diferentes gravidades de HAND.
E3 Sakamoto et al, ¹⁰⁰	Examinar a precisão da	Transversal	1580 (77% homens)	Média= 43,1	HDS CC no ponto de corte <10:	HDS No ponto de corte 10:	O ponto de corte 10 apresentou

“continuação”

2013	classificação do HDS.				:268/1580 (17%) Bateria neuropsicológica : CC (geral): 505/1580 (32%) ANI: 268/1580 (17%) MND: 158/1580 (10%), HAD: 79/1580 (5%)	Se=24%/Sp=92%/VPP=75%/VPN=54% Se: ANI (63%); MND (65%); HAD (77%) Não apresentaram resultados de Sp, VPP e VPN. No ponto de corte 14: Se=66%/Sp=61%/VPP=64%/VPN=63% Não apresentou resultados de Se, Sp, VPP e VPN no ponto de corte 14.	baixa sensibilidade. O ponto de corte 14 deixou a sensibilidade e especificidade em equilíbrio. HDS foi mais sensível à HAD utilizando ponto de corte 10.
E4 Chalermchai 101 2013	Investigar a performance do IHDS em diferenciar as formas sintomáticas e não sintomáticas do HAND Determinar se um teste simples da bateria neuropsicológica poderia ser adicionado ao IHDS para melhorar o desempenho na identificação de casos mais	Transversal	75 (44% homens)	Média= 34	A forma de comparação mais explorada pelos autores foi: NORMAL + ANI vs. SINTOMÁTICO S (MND + HAD) IHDS HAD + MND= 12/75 IHDS+ <i>Trail Making test A</i> HAD+MND= 18/75 (8/75 HAD e 4/75 MND) Bateria neuropsicológica HAD= 20/75	IHDS No ponto de corte ≤10: Se= 53,3%; Sp=89,8%; AUC=77,4 IHDS (ponto de corte 10) combinado com <i>Trail Making Test A</i> (ponto de corte -1 SD): Se= 86%; SP=78,8 O estudo não mostrou dados do VPP e VPN .	IHDS teve sensibilidade baixa na identificação das formas sintomáticas do HAND, o que foi melhorado com a combinação com o <i>Trail Making Test A</i> .

	leves de HAND.			MND= 11/75			
E5 Rodrigues et al ¹⁰² 2013	Validar o IHDS em uma coorte brasileira de PVHIV. Verificar se o IHDS pode ser aplicado de forma confiável por profissionais de saúde não clínicos.	Transversal	Grupo HIV em uso de TARV 60 (52,2% mulheres) Grupo HIV sem uso de TARV (naive) 27 (37,5% mulheres) Grupo HIV- (controle) 69 (57,5% mulheres)	Média= Grupo HIV em uso de TARV 44 anos Grupo HIV sem uso de TARV (naive) 32.5 anos Grupo HIV- (controle) 41 anos	IHDS Não foi informado o número de pessoas com CC Bateria neuropsicológica CC (geral) 98/187 (52%) HAD: 28 /187 (28,5%) (19 em TARV e 9 sem TARV) ANI/MND em 70/187 (71,4%) (49 em TARV e 21 sem TARV).	IHDS No ponto de corte de 10: Se=55% e Sp= 80% e AUC= 0,731. No ponto de corte de 11: Se=78% e Sp= 52%. Análises adicionais: Excluindo casos ANI/MND e ponto de corte de 10: Se=78,5% e Sp 80,8%. Excluindo os casos de HAD e no ponto de corte de 10: Se= 45,7%; ponto de corte de 11, a Se=75,7% e Sp= 52,8% para detectar ANI/MND . Não apresentou resultado de Sp no ponto de corte 10 para detectar ANI/MND Não apresentou dados do VPP e VPN .	O IHDS (ponto de corte de 10) apresentou boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de HAD. Porém, não mostrou boa sensibilidade para as formas mais leves de HAND. O ponto de corte de 11 teve maior sensibilidade para detectar ANI/MND. IHDS e MoCA mostraram melhor desempenho do que AAAME. Para o MoCA um ponto de corte de 26 produziu o melhor equilíbrio
E6 Ku ¹⁰³ 2014	Investigar o desempenho de ferramentas de rastreio e componentes de testes neuropsicológicos para diagnosticar HAND.	Transversal	194 (93,8% homens)	Média= 45,12	IHDS Não foi informado o número de pessoas com CC MoCA Não foi informado o número de	IHDS No ponto de corte ≤ 10: Se= 72,6%; Sp= 60,8%; AUC=0,6669 MoCA No ponto de corte ≤ 25: Se=52,9/ Sp=73,4%/ AUC=0,6318 No ponto de corte ≤ 26: Se=66%/ Sp=55%/AUC=0,6131	

					<p>personas com CC</p> <p>AAAME Não foi informado o número de personas com CC</p> <p>Bateria neuropsicológica : CC (geral): 51/194 (26%) ANI: 52,9% MND: 47,1% Nenhum indivíduo foi diagnosticado com HAD</p>	<p>Ao comparar as precisões preditivas do MoCA e do IHDS como ferramentas de triagem, resultou: AUCs do IHDS =0,678 e do MoCA= 0,666 para o diagnóstico de HAND.</p> <p>As quatro perguntas-chaves concebidas para uso como ferramenta de triagem não se correlacionaram significativamente com o diagnóstico de HAND por métodos padrão.</p>	<p>entre sensibilidade e especificidade para HAND.</p>
E10 Gouse 107 2017	<p>Determinar: - Se a combinação do HDS com o HCSQ melhora a sensibilidade e a especificidade desse instrumento na identificação de HAD; - Se as baterias de 2 e 3 testes são tão eficazes quanto as baterias de 4</p>	Transversal	94 (87,2% mulheres)	Média=37,5	<p>IHDS Não foi informado o número de personas com CC</p> <p>IHDS combinado com HCSQ Não foi informado o número de personas com CC</p> <p>Bateria neuropsicológica</p>	<p>IHDS</p> <p>No ponto de corte ≤9: Se=96%/Sp=27%/VPP=60%/VPN=85,71%</p> <p>No ponto de corte ≤8: Se=74%/Sp=70,45%/VPP=74%/VPN=70,45%</p> <p>AUC dos participantes com HAD versus aqueles sem HAD, ponto de corte ≤8. Área sob a curva = 0,802</p> <p>IHDS-HCSQ No ponto de corte ≤6: Se=94%/Sp=63,64%/VPP=74,6%/VPN=90,32%</p>	<p>IHDS com ponto de corte ≤8 resultou em melhor equilíbrio de Se e Sp para detectar HAD.</p> <p>A combinação IHDS e HCSQ no ponto de corte ≤6, melhorou a sensibilidade para rastreio do HAD. Portanto o estudo</p>

testes na identificação de HAD; - Se as ferramentas de triagem breve são tão eficazes quanto as baterias breves na identificação de HAD.

: CC (geral):
78/94 (83%)
ANI: 16/94
(17%)
MND: 1/94
(1,1%)
HAD: 50/94
(53,2%)

AUC dos participantes com HAD versus aqueles sem, ponto de corte ≤6. Área sob a curva = 0,858

recomenda essa combinação para o rastreio do HAD.

E12
De Almeida
109
2017

Examinar a precisão do IHDS para detectar HAND no sul do Brasil. Comparar o desempenho do IHDS com o de uma bateria de triagem breve derivada empiricamente em comparação com uma bateria de teste NP abrangente como o padrão ouro.

Transversal

108 (60 PVHIV e 48 controles HIV-) 50% PVHIV e 52% do grupo controle são homens

Média= 42,5 PVHIV e 42,9 HIV-

IHDS
Ponto de corte ≤10, 19/60 PVHIV com CC (32%)

Bateria neuropsicológica :
CC encontrado: 36/60 (60%)
ANI: 29/60 (48,3%)
MND: 2/60 (3,3%)
HAD: 5/60 (8,3%)

IHDS
No ponto de corte ≤10:
Se=36%/Sp=75%/VPP=68%/VPN=44%
No ponto de corte ≤11,5:
Se=72%/Sp=58%/VPP=72%/VPN=58%
AUC do ponto de corte ≤10 e ≤11,5=0,666
A precisão geral para o ponto de corte padrão (≤10) foi de 52%, enquanto o ponto de corte de 11,5 forneceu uma precisão geral de 67%.
Considerando apenas os participantes com HAD (n = 5) e utilizando o ponto de corte de 11,5, Se=40% (2 de 5 tiveram valores menores que 11,5);
Estudo sugere 2 combinações de 3 testes para triagem breve: *Trail Making Test A*, Wechsler Adult Intelligence Scale III Digit Symbol e Hopkins Verbal Learning Test— Revised Total Recall (Se= 91%/Sp= 96%/VPP=97%/VPN=88%)

IHDS com pontos de corte 11,5 indicou melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade, porém não recomendam para detectar casos leves de HAND. As baterias de triagem breves de 3 testes demonstraram melhor precisão em comparação ao IHDS para o rastreio do CC.

						<p>Digit Símbolo, Teste de Memória Visuoespacial Breve – Retomada Total Revisada e Teste Pegboard com Ranhuras – mão dominante (Se= 94%/ Sp= 91%/VPP=94%/VPN=91%)</p>	
E13 Hakkers ¹¹⁰ 2018	<p>Analisar a viabilidade e validade do MoCA em comparação com teste neuropsicológico e o IHDS no diagnóstico de HAND PVHIV em TARV na África Subsaariana</p>	Transversal	<p>117 (44 PVHIV e 73 controles HIV-)</p> <p>18,6% PVHIV e 28,2% HIV-são homens</p>	<p>Média= 32 PVHIV e 40,5 HIV-</p>	<p>IHDS Não foi informado o número de pessoas com CC</p> <p>MoCA Não foi informado o número de pessoas com CC</p> <p>Bateria neuropsicológica CC encontrado: 36/44 (66%) ANI/MND:32/44 (72%)</p>	<p>MoCA No ponto de corte médio 22,1, resultou: ANI/MND: Se=35%/Sp=71%/VPP=50%/VPN=57% HAD: Se=33%/Sp=80%/VPP=93%/VPN=13% HAND: Se=40%/Sp=72%/VPP=43%/VPN=70%</p> <p>AUC: MoCA=0,590 e IHDS=0,700</p> <p>Não foram informados dados de Se,Sp, VPP e VPV sobre o IHDS.</p>	<p>MoCA não demonstrou boa sensibilidade para rastreio do HAND, portanto não foi considerada útil, principalmente para formas leves.</p>
E14 Kami-Onaga ¹¹¹ 2019	<p>Avaliar e comparar o MMSE e a IHDS com a bateria neuropsicológica;</p> <p>Comparar o desempenho da ferramenta</p>	Transversal	<p>49 (46% homens)</p> <p>27 PVHIV sem TARV e 22 com TARV</p>	<p>Média= 42</p>	<p>MMSE (Ponto de corte ≤27) 4/22 (18%) com CC</p> <p>IHDS (Ponto de corte ≤11) 12/22 (54%) com CC</p>	<p>AUC: MMSE= 0,600 e IHDS= 0,690 AUC sem TARV: MMSE= 0,580 e IHDS=0,760 AUC com TARV: MMSE=0,600 e IHDS=0,610</p> <p>MMSE No ponto de corte ≤27: Se=18%/SP=96%/VPP=80%/VPN=59% Sem TARV:</p>	<p>O MMSE foi confirmado como sendo insuficientemente sensível como ferramenta de triagem para HAND em todos os pacientes,</p>

entre PVHIV
com TARV e
sem TARV.

<p>Bateria neuropsicológica CC encontrado: 22/49 (44%), sendo 7/22 (31,8% em TARV) e 15/27 (55,6% sem TARV)</p> <p>Grupo com TARV: ANI/MND:7/22 (31,8%) Ninguém com HAD.</p> <p>Grupo sem TARV: ANI/MND: 12/27(44,4%) HAD: 3/27(11,1%)</p>	<p>Se= 20%/Sp=92%/VPP=75%/VPN=48%</p> <p>Com TARV: Se=14%/Sp: 100%/VPP=100%/VPN=71%</p> <p>IHDS No ponto de corte ≤11: Se=55%/SP= 70%/VPP=60%/VPN=66%</p> <p>Sem TARV: Se= 60%/Sp=75%/VPP=75%/VPN=60%</p> <p>Com TARV: Se=43%/Sp: 67%/VPP=38%/VPN=71%</p>
--	---

portanto não é útil para o rastreio do HAND.
A sensibilidade do MMSE em pacientes sem TARV mostrou-se ligeiramente aumentada em comparação com o grupo com TARV. Por outro lado, a especificidade do MMSE entre sem TARV foi menor do que a do grupo com TARV. IHDS foi determinado como uma ferramenta de triagem mais sensível para HAND do que o MMSE, mas com menos especificidade. Para pacientes que receberam TARV, a

sensibilidade e especificidade do IHDS em um valor de corte ≤ 11 foram reduzidas, demonstrando que a TARV pode potencialmente e alterar o padrão de comprometimento associado à HAND e, assim, alterar a confiabilidade do IHDS.

E15 Molinaro ¹¹² 2020	Avaliar a utilidade do IHDS para detectar estágios mais leves de HAND PVHIV em TARV e sem TARV em Rakai, Uganda.	Coorte	711 (53% homens) 399 PVHIV sem TARV e 312 PVHIV com TARV	Média=35	IHDS Não foi informado o número de pessoas com CC Bateria neuropsicológica CC encontrado: :398/711 (56%), sendo 162/312 (52% em TARV) e 236/399 (59% sem TARV)	IHDS No ponto de corte ≤ 9 Sem TARV MND/HAD versus ANI Se:65%/Sp:62%/VPP:66%/VPN:61%/ AUC: 0,632 HAD versus sem demência: Se:82%/Sp:53%/VPP:23%/VPN:94%/ AUC: 0,673 Com TARV MND/HAD versus ANI Se:51%/Sp:75%/VPP:56%/VPN:71%/ AUC: 0,632 HAD versus sem demência:	IHDS é uma ferramenta de triagem potencialmente útil para PVHIV com ou sem TARV. Demonstra maior sensibilidade para detectar HAD. É mais sensível para
----------------------------------	--	--------	---	----------	--	--	--

<p>Grupo com TARV: ANI: 42/312 (13%) MND: 105/312 (34%) HAD: 15/312(5%)</p>	<p>Se:67%/Sp:68%/VPP:11%/VPN:98%/ AUC: 0,668 No ponto de corte ≤ 10 Sem TARV MND/HAD versus ANI Se:83%/Sp:36%/VPP:59%/VPN:64%/ AUC: 0,591 HAD versus sem demência: Se:92%/Sp:29%/VPP:19%/VPN:95%/ AUC: 0,604</p>	<p>estágios de HAND menos graves em pacientes sem TARV. De modo geral, o IHDS demonstrou sensibilidade adequada para todos os grupos estudados, por isso pode ser útil como ferramenta de triagem, pois resultaria em poucos falsos positivos. No entanto, sua baixa especificidade em muitos subgrupos pode limitar o uso generalizado devido às altas taxas de resultados falso-positivos que resultariam em muitos indivíduos com cognição normal sendo encaminhado</p>
<p>Grupo sem TARV: ANI: 24/399 (16%) MND: 152/399 (38%) HAD: 60/399(15%)</p>	<p>Com TARV MND/HAD versus ANI Se:75%/Sp:55%/VPP:51%/VPN:78%/ AUC: 0,651 HAD versus sem demência: Se:93%/Sp:45%/VPP:9%/VPN:99%/ AUC: 0,694</p>	

s para
avaliações
mais
extensas.

Legenda: Se= sensibilidade; Sp= especificidade; VPP= valor preditivo positivo; VPn= valor preditivo negativo; AUC= área sob a curva; CC= comprometimento cognitivo.

Fonte: Próprio autora.

6.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS E VIÉS DE PUBLICAÇÃO

A análise QUADAS-2 dos 15 estudos está resumida na Figura 2. De modo geral, a maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés em todas as categorias, com exceção de três artigos que foram considerados de “alto risco” de viés na seleção dos pacientes^{75,80,81}.

Estudo	Primeiro autor/ano	A. Risco de viés				B. Questões de aplicabilidade		
		Seleção dos Teste		padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência
		pacientes	índice					
E1	Simioni ⁹⁸ 2010	?	BR	BR	BR	BR	BR	BR
E2	Joska ⁹⁹ 2011	?	BR	BR	BR	BR	BR	BR
E3	Sakamoto ¹⁰⁰ 2013	BR	BR	BR	BR	BR	BR	BR
E4	Chalermchai ¹⁰¹ 2013	AR	BR	BR	?	BR	BR	BR
E5	Rodrigues ¹⁰² 2013	BR	BR	?	BR	BR	BR	BR
E6	Ku ¹⁰³ 2014	BR	?	?	?	BR	BR	BR
E7	Janssen ¹⁰⁴ 2015	BR	BR	BR	?	BR	BR	BR
E8	Milanini ¹⁰⁵ 2016	?	?	?	BR	BR	BR	BR
E9	Van Den Dries ¹⁰⁶ 2017	AR	BR	?	?	BR	BR	BR
E10	Gouse ¹⁰⁷ 2017	AR	BR	?	?	BR	BR	BR
E11	López ¹⁰⁸ 2017	?	?	?	BR	BR	?	BR
E12	de Almeida ¹⁰⁹ 2017	?	BR	BR	BR	BR	BR	BR
E13	Hakkers ¹¹⁰ 2018	BR	BR	?	BR	BR	BR	BR
E14	Kami-Onaga ¹¹¹ 2018	BR	BR	?	BR	BR	BR	BR
E15	Molinaro ¹¹² 2020	?	BR	?	BR	BR	BR	BR

FIGURA 2 Resumo do risco de viés e das preocupações com a aplicabilidade: os julgamentos dos autores da revisão sobre cada domínio para cada estudo incluído. São Paulo, SP, Brasil, 2022.

Legenda: BR: Baixo Risco; AR: Alto Risco; ?: Risco Incerto

Fonte: Própria autora

6.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS

6.5.1 Síntese dos Artigos do Primeiro Grupo (classificação geral do HAND)

O estudo de Simioni et al⁹⁸ (E1), foi realizado na Suíça em 2010 e teve como objetivo determinar a frequência de HAND em PVHIV em uso de TARV com carga viral indetectável. Os outros objetivos do estudo foram de comparar essas pessoas de acordo com a presença ou não de queixas cognitivas subjetivas; essas queixas foram identificadas a partir de um questionário rápido que incluía três questões: - Você tem experimentado perda frequente de memória? Você se sente mais lento para raciocinar, planejar atividades, ou resolver problemas? – Você tem dificuldades para prestar atenção? Os participantes eram considerados queixosos quando respondiam “sim, definitivamente” em pelo menos uma questão. E como objetivo adicional, os autores testaram a validade da escala HDS para esses participantes (motivo da inclusão do estudo na presente RS). O estudo teve caráter transversal. Ele foi divulgado nos ambulatórios de HIV dos hospitais da Universidade de Lausanne e Genebra, bem como na prática privada de médicos que cuidam de PVHIV na região do Lago Genebra. Participaram do estudo 200 PVHIV, porém apenas 100 realizaram a bateria neuropsicológica (50 com e 50 sem queixas subjetivas) e, portanto, somente estes foram incluídos no estudo; destes, 72% eram do sexo masculino. A amostra era bastante variada com relação à presença de sintomas depressivos, infecções por toxoplasmose, porém esses fatores de confusão foram controlados nos modelos estatísticos. Os autores também descreveram o cuidado de controlar estatisticamente os dados de acordo com a idade, o tempo de infecção pelo HIV e o tempo de uso da TARV. A bateria neuropsicológica que foi utilizada para comparação incluiu os domínios: memória, linguagem, função executiva frontal, velocidade psicomotora e velocidade motora. Para determinar o ponto de corte ideal da escala HDS para triagem do comprometimento cognitivo, foi traçada a curva ROC. No geral, a proporção de pacientes com HAND foi de 74%, sendo 42% ANI, 28% com MND e 4% HAD. Embora os autores tenham classificado a bateria neuropsicológica de acordo com as três categorias do critério de Frascati, a curva ROC foi traçada apenas para a

pontuação geral para os HAND. Os HAND foram mais frequentes em pacientes com queixa do que em pacientes sem queixa subjetiva (84 vs. 64%, respectivamente, $p < 0,001$). Os pacientes com HAND eram mais propensos a ter pontuações médias mais baixas de HDS ($10,1 \pm 3,8$ vs. $14,4 \pm 2,3$, $p < 0,0001$). Com base no ponto de corte de 10, o HDS produziu uma sensibilidade e especificidade de teste de 54,1 e 96,2%, respectivamente, para detectar HAND. A melhor pontuação de corte na HDS para o reconhecimento de pacientes com HAND foi de 14 pontos ($p < 0,001$). Este ponto de corte produziu uma sensibilidade de 83%, uma especificidade de 63% e um valor preditivo positivo de 92% para detectar HAND em pacientes queixosos. Os respectivos valores para os pacientes sem queixas cognitivas (portanto a capacidade de detectar casos leves) foram 88, 67 e 82%. Com relação à análise do risco de viés, o estudo foi considerado de baixo risco pelo QUADAS, sem nenhum aspecto específico que tenha prejudicado a sua qualidade.

O estudo de Janssen et al.¹⁰⁴ (E7), foi desenvolvido na Holanda em 2015 e teve como objetivo determinar a validade do MoCA e do HDS na detecção de CC em PVHIV. Sua metodologia foi de caráter transversal. A amostra foi composta 95 PVHIV (87,4% do sexo masculino) de uma clínica para acompanhamento de doenças infecciosas do Departamento de Medicina Interna do *Radboud University Medical Center* localizada em Nijmegen, Holanda. Todos os participantes estavam em uso de TARV e com pelo menos um ano de supressão viral. Além disso foram considerados critérios de exclusão o uso abusivo de drogas ou álcool, histórico de desordens psiquiátricas ou neurológicas não relacionadas ao HIV, infecções oportunistas, gravidez, malignidades e neuro sífilis. O tamanho da amostra foi representativo para a população (PVHIV) do país. Os critérios de inclusão de somente pessoas em uso de TARV e com carga viral indetectável foram definidos para reduzir a influência fatores potencialmente confundidores que podem estar presentes em PVHIV não controlados (por exemplo, B ou C, sífilis ou malignidade). Porém, de acordo com os autores, um grupo mais heterogêneo de pacientes em relação à gravidade dos comprometimentos cognitivos poderia ter apresentado melhores resultados. Todos os pacientes viviam de maneira independente, porém não foi avaliado formalmente as atividades da vida diária; isso impediu a avaliação mais criteriosa da presença de comprometimentos cognitivos mais severos, ou demências. A bateria neuropsicológica incluiu nove domínios, e a escolha desses domínios pelos autores

foi feita com base em dados da literatura relacionados ao tema. Foram eles: raciocínio abstrato, linguagem, velocidade de processamento da informação, aprendizagem, memória, função executiva, planejamento, atenção, visão espacial e desempenho psicomotor. O desempenho na avaliação neuropsicológica foi classificado como “comprometido” ou “sem prejuízo” usando os critérios Frascati. Além da bateria, foi utilizado o Questionário de Falhas Cognitivas para classificar os pacientes com comprometimento cognitivo de acordo com os critérios de Frascati. Uma pontuação de corte ideal foi definida previamente pelos autores, sendo adequada se a sensibilidade fosse $>0,8$, juntamente com a especificidade $>0,6$. Com relação à identificação de comprometimento cognitivo, a bateria neuropsicológica identificou, a partir do critério de Frascati, 39/95 pessoas (41,1% da amostra). Utilizando o MoCA, foram identificadas 12/95 pessoas com comprometimento (12,6%). O HDS, por sua vez, identificou 33/95 (34,7%). A partir de todos os pontos corte testados, não foi possível estabelecer uma relação ótima entre sensibilidade e especificidade para nenhuma das duas ferramentas testadas. Tomando todos os pontos de corte testados, as curvas ROC geraram resultados de 0,70 para o MoCA e de 0,67 para o HDS, valores que foram significativos estatisticamente. Os autores discutiram que esses resultados foram diferentes de todas as publicações anteriores relacionadas a testes com essas ferramentas e, para justificar os resultados diferenciados, eles alegaram que foram incluídos apenas PVHIV em uso e alta adesão da TARV, portanto, virológicamente suprimidos. Eles alegam que as ferramentas foram desenvolvidas principalmente para identificar casos de comprometimento severo, o que não foi o caso da amostra deste estudo. Com relação à análise do risco de viés, o estudo foi considerado de baixo risco pelo QUADAS, sem nenhum aspecto específico que tenha prejudicado a qualidade do estudo. Em conclusão, o estudo mostrou sensibilidade moderada combinada com baixa especificidade na detecção do comprometimento cognitivo com o MoCA e o HDS e com base nos resultados, não recomendam essas ferramentas para rastreio do HAND.

O estudo de Milanini et al ¹⁰⁵ (E8), foi desenvolvido na Itália em 2016 e teve como objetivo avaliar a precisão do MoCA e do MMSE na detecção de comprometimento cognitivo em PVHIV. O desenho da pesquisa foi transversal. A amostra foi composta por 93 PVHIV (75,3% do sexo masculino) que foram inscritos consecutivamente a partir de janeiro de 2012 a fevereiro de 2013 durante consultas

ambulatoriais de rotina. Todos os participantes estavam em TARV, 90% com carga viral suprimida e 12,9% apresentaram hepatite C. Foram excluídos os potenciais voluntários que apresentassem idade menor que 18 anos, infecções oportunistas do SNC atuais ou passadas, histórico ou atuais desordens neurológicas, desordens psiquiátricas em atividade, uso de drogas ou alcoolismo, e nacionalidade diferente da italiana. Todos os pacientes viviam de maneira independente. A bateria neuropsicológica incluiu os domínios: atenção, concentração, linguagem, aprendizagem, memória, função executiva e velocidade psicomotora. Para as escalas testas (MEEM e MoCA), os valores foram ajustados para idade e escolaridade, de acordo com publicações do próprio país. A curva ROC foi traçada para investigar a acurácia das ferramentas obtendo área sob a curva (AUC) e o erro padrão associado. Os valores escolhidos para a chance máxima de predição da AUC foram de “1” (para a curva) e “0,50” (para o erro padrão). Foram também calculados a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos apenas para o MoCA. Isso porque os autores testaram modelos de regressão logística univariada e observaram que o MEEM não mostrou associação significativa com a bateria neuropsicológica (OR=0,97; 95%CI= 0,71-1,32; p=0,837). Por sua vez, o MoCA mostrou uma tendência para significância (OR=0,70;95%CI=0,530,86; p=0,025), uma vez que os autores estabeleceram como ponto de corte do valor de p=0,01. A bateria neuropsicológica identificou 13/27 (14%) casos, enquanto o MoCA, considerando o ponto de corte de 22, identificou 8/27 casos (30%). Não foram descritos valores para o MMSE. Os autores atribuíram a baixa prevalência do comprometimento cognitivo à carga viral suprimida dos participantes, que foi avaliada inclusive no CNS, de acordo com o critério CHARTER que permite calcular a eficiência da penetração das drogas da TARV no SNC. O ponto de corte do MoCA de 22 mostrou a melhor associação com a comprometimento cognitivo, com sensibilidade de 62% e especificidade de 76%, valor preditivo positivo de 30% e valor preditivo negativo de 94%. As AUCs do MoCA e do MMSE para detectar comprometimento cognitivo foram 0,70 (IC de 95% = 0,53-0,86, p= 0,025) e 0,51 (IC de 95% = 0,31-0,72, p=0,877), respectivamente. Como análise adicional, os modelos de regressão logística testados identificaram, a partir da bateria neuropsicológica, quais os testes que mais demonstraram comprometimento na amostra; foram eles a atenção, a linguagem e a memória tardia. Como conclusão, os autores não recomendam o uso do MMSE, principalmente em grupos de PVHIV com baixa prevalência de CC. Com relação ao MoCA, embora

tenham encontrado melhores resultados, eles ainda consideraram que devem ser desenvolvidas e testadas outras ferramentas. Com relação à análise do risco de viés, o estudo foi considerado de baixo risco pelo QUADAS, sem nenhum aspecto específico que tenha prejudicado a qualidade do estudo.

O estudo de Van Den Dries et al ¹⁰⁶ (E9) foi desenvolvido na Holanda em 2017 e teve como objetivo testar a sensibilidade do IHDS, em combinação ou não com um questionário de queixas cognitivas (três questões de Simioni), para identificar CC em PVHIV. O estudo foi do tipo transversal e incluiu 388 PVHIV, sendo a maioria do sexo masculino (89%). A amostra foi derivada de um estudo maior, o TREVI study, que tinha o objetivo de investigar a prevalência de comprometimento cognitivo em PVHIV “bem tratadas”, no Erasmus Medical Center, em Rotterdam, Holanda. Os pacientes foram recrutados entre dezembro de 2012 e dezembro de 2013. Inicialmente foi aplicada a escala IHDS e, a partir da pontuação, os voluntários foram distribuídos em dois grupos. Aqueles com a pontuação do IHDS de 10 ou menos constituíram o grupo “com comprometimento neurocognitivo” (n=127), e aqueles com a pontuação de 10,5 ou mais constituíram o grupo “ausência do comprometimento neurocognitivo” (n=261). Desses 388 pacientes, somente uma subamostra foi testada quanto à bateria neuropsicológica, portanto, somente esses serão considerados nos nossos resultados (n=69). Embora a ferramenta testada tenha sido o IHDS, os autores testaram se a combinação dessa ferramenta com as três questões de Simioni melhoraria a sensibilidade e a especificidade. A bateria neuropsicológica incluiu os domínios: memória, atenção, funcionamento executivo, linguagem, coordenação viso-motora, compreensão verbal, raciocínio, velocidade motora e concentração. A sensibilidade e especificidade da IHDS foi avaliada em uma tabela 2x2; foram realizados testes comparativos entre os grupos, considerando várias características clínicas (imunológicas e de comorbidades). Os resultados da bateria neuropsicológica indicaram 28/69 pacientes com comprometimento cognitivo, sendo que cinco deles não apresentavam queixas cognitivas (questões de Simioni). A pontuação do IHDS <10 (portanto o comprometimento cognitivo) foi encontrada em 34 pessoas, das quais nove não referiram queixas cognitivas. As questões de Simioni isoladamente apresentaram uma sensibilidade razoável (82%) e especificidade baixa (24%). A combinação dessas questões com o IHDS, melhorou a especificidade (73%), mas a sensibilidade continuou baixa (50%). A sensibilidade do IHDS isoladamente foi de

68% e a especificidade de 63%. Os autores identificaram ainda que as pessoas com uma contagem baixa de CD4 apresentaram maior comprometimento cognitivo. Os autores colocam como ponto forte do estudo o fato da população não ter sido selecionada, ou seja, havia poucos critérios de exclusão. E com isso os autores entenderam que seu estudo refletiria de forma mais fiel a realidade. Em conclusão, a adição das três questões de Simioni ao IHDS, aumentou a especificidade, porém baixa especificidade, o que pode resultar em identificação de falsos negativos. Com relação à análise do risco de viés, o estudo foi considerado de alto risco pelo QUADAS, pelo fato de que somente uma parcela dos participantes foi submetida à bateria neuropsicológica.

O estudo de López et al ¹⁰⁸ (E11), foi desenvolvido nos EUA com amostra recrutada em serviços e organizações voltadas para AIDS, que incluíram UCLA Medical Center, *AIDS Project Los Angeles* e *Cedars-Sinai Medical Center*. O estudo foi realizado em 2017 e incluiu 100 PVHIV, 80% do sexo masculino, é do tipo transversal e teve como objetivo examinar a utilidade diagnóstica da HDS e da IHDS para rastrear HAND em PVHIV de língua espanhola. Para participar do estudo era necessário ter o espanhol como primeira língua, ser maior de 18 anos, de ambos os sexos, ter disponibilidade para fornecer comprovante de seu estado de PVHIV. O estudo tem um número grande de critérios de exclusão: infecções oportunistas sistêmicas ou agudas, tumores que tivessem necessidade de quimioterapia, infecções ou tumores cerebrais, que poderiam interferir no desempenho da bateria neuropsicológica, demência severa associada ao HIV, doenças neurológicas não associadas ao HIV, impedimentos de visão ou audição sem nenhum auxílio, acidente cerebrovascular prévio, doença de Alzheimer, histórico de doenças psiquiátricas, transtorno afetivo bipolar, depressão maior com melancolia, transtornos do desenvolvimento e aprendizagem, dependência de álcool ou outras substâncias, doença do colágeno vascular, doença pulmonar obstrutiva crônica severa, insuficiência cardíaca congestiva severa, angina, infarto do miocárdio nos últimos seis meses, uso de esteroides anabólicos ou catabólicos, insuficiência hepática, insuficiência renal, uso de terapias imunoestimulantes ou ainda uso de medicamentos não aprovados pelo FDA. A bateria neuropsicológica incluiu os domínios: atenção, abstração, linguagem, habilidade viso espacial, estado funcional, velocidade de processamento da informação, velocidade motora e memória. As pontuações totais

HDS e IHDS foram comparadas entre os grupos com presença e ausência de HAND usando a curva ROC. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram obtidos para as medidas, como também foi realizada análise de correlação canônica. As curvas ROC também foram usadas no intuito de verificar se as duas ferramentas (HDS e IDHS) poderiam ser usadas para identificar o HAND, e em qual grau. Pontuações entre 0,70 e 0,80 foram consideradas adequadas. A prevalência de HAND foi de 47%. A pontuação de corte ideal para o HDS foi de 9,5 (Sensibilidade = 68,2%, Especificidade = 68,6%, VPP = 65,2%, VPN = 71,4%). O ponto de corte ideal para o IHDS foi 9,0, embora as taxas de classificação tenham sido consideravelmente inferiores às do HDS (Sensibilidade = 41,3%, Especificidade = 75,0%, VPP = 59,4%, VPN = 59,1%). Os autores concluíram que o HDS mostrou melhores equilíbrios entre sensibilidade e especificidade, com validade estatística e utilidade clínica suficientes para rastrear HAND em adultos de língua espanhola. Com relação à análise do risco de viés, o estudo foi considerado de baixo risco pelo QUADAS, sem nenhum aspecto específico que tenha prejudicado a qualidade do estudo.

6.5.2 Síntese dos Artigos do Segundo Grupo (classificação das três categorias propostas pelos critérios de Frascati).

O estudo de Joska et al ⁹⁹ (E2) foi desenvolvido na África do Sul (Cape Town) em 2011. O objetivo foi descrever o desempenho da IHDS na classificação do HAND de acordo com os critérios da *American Academy of Neurology* em comparação a uma bateria neuropsicológica, em uma amostra de PVHIV em que a mutação do subtipo C é prevalente. Os participantes não eram tratados com TARV, e, portanto, esperava-se que a proporção de HAD (demência por HIV) fosse elevada. Os autores também realizaram os testes em um grupo controle, não infectado (HIV-negativos). Trata-se de um estudo transversal, que fez parte de uma investigação mais ampla sobre HAND. O recrutamento dos voluntários ocorreu em três centros de atenção primária à saúde no período de fevereiro de 2008 a agosto de 2009. O estudo incluiu 190 participantes, sendo 96 PVHIV (79,2% do sexo feminino; idade entre 18 e 40 anos) e 94 controles soronegativas para o HIV (62,4% do sexo feminino). A bateria neuropsicológica que foi utilizada para comparação incluiu os domínios: atenção, memória, aprendizagem,

velocidade de processamento, velocidade psicomotora, função executiva e avaliação motora. Para exclusão de participantes com possíveis confundidores, foram também aplicadas ferramentas para avaliar consumo abusivo de álcool e drogas (AUDIT), sintomas depressivos (CES-D) e outros sintomas psiquiátricos (MINI); todas as ferramentas aplicadas foram validadas na África do Sul. Os autores afirmaram que não avaliaram hepatite C a despeito de ser uma doença relacionada a comprometimento cognitivo, porque a prevalência dessa doença na amostra estudada era significativamente baixa. Para a comparação da ferramenta com a bateria neuropsicológica foi traçada a curva ROC; os autores também calcularam as correlações entre os escores do IHDS com cada teste da bateria. Os grupos HIV e controle foram comparados quanto aos resultados por meio de análises de comparação paramétricas e não paramétricas. É importante destacar que foi encontrada diferença significativa entre os grupos HIV e controle no que diz respeito à idade e nível educacional, mas não no gênero; os autores tentaram controlar essas variáveis a partir de ajustes nos modelos estatísticos. Após esses ajustes, observou-se que apenas o nível educacional foi associado aos resultados do IHDS. No geral, a proporção de pacientes com HAND foi de 81%, sendo 16% ANI, 38% MND e 44% HAD. No grupo HIV, as análises da curva ROC mostraram uma boa discriminação entre as categorias do HAND, e na maioria dos testes usados na bateria. Em um ponto de corte de 11, o IHDS mostrou uma sensibilidade de 53% e especificidade de 80%, o que foi a melhor combinação encontrada. No ponto de corte de 10 a sensibilidade e especificidade do IHDS foi 45% e 79%, respectivamente; portanto o corte de 11 foi escolhido, e esse ponto é diferente da maioria dos estudos na literatura (que usam 10). A capacidade do IHDS de discriminar entre HAD e comprometimento neurocognitivo normal foi similar, resultou em: $AUC=0,60$, com sensibilidade de 74% e especificidade de 33% em um ponto de corte de 11. Os pontos de cortes para cada categoria do HAND foram: IHDS total: Normal=11,11, ANI: 10,92, MND: 10,23 e HAD 9,67. Os autores destacaram como limitações do estudo a amostra pequena, e o fato de não ter sido feita a análise de constructo do IHDS nessa população (esse estudo, de acordo com os autores, estava em andamento). Portanto, o IHDS pode ser uma ferramenta útil, com um ponto de corte de 11, para PVHIV na África do Sul. Com relação à análise do risco de viés, o estudo foi considerado de baixo risco pelo QUADAS, sem nenhum aspecto específico que tenha prejudicado a qualidade do estudo.

O estudo de Sakamoto et al ¹⁰⁰ (E3) foi desenvolvido nos EUA em 2013 e teve como objetivo examinar a precisão da classificação do HDS (valores brutos e ajustados) para HAND em comparação à bateria neuropsicológica em um grupo de PVHIV, e determinar um ponto de corte que melhorasse a precisão da classificação de HAND. Trata-se de um estudo transversal. O estudo incluiu 1.580 PVHIV (77% do sexo masculino) de seis centros de pesquisa universitários de um estudo maior, *CNS HIV Anti-Retroviral Therapy Effects Research* (CHARTER). Todos os participantes completaram uma avaliação neurológica, testes neuropsicológicos e uma entrevista psiquiátrica. A bateria neuropsicológica incluiu os domínios: fluência verbal, velocidade de processamento da informação, função executiva, memória, aprendizagem e motor. Os escores brutos foram convertidos em T-escores corrigidos demograficamente (por idade, educação, sexo e etnia) para determinar o estado do teste neuropsicológico (teste neuropsicológico normal vs. teste neuropsicológico prejudicado); ambas as classificações (escore bruto e T-escore) foram utilizados para a avaliação da precisão preditiva. Os valores de escores T inferiores a 40 foram considerados indicativos de comprometimento cognitivo para testes individuais. O comprometimento foi determinado usando classificação clínica, na qual o desempenho em cada domínio cognitivo recebeu uma classificação de 1 (acima da média) a 9 (comprometimento grave); uma pontuação de 5 foi indicativa de comprometimento neurocognitivo leve. Para atingir os objetivos do estudo de examinar a acurácia da classificação do HDS (por valores brutos e ajustados), foram traçadas as curvas ROC para ambas as métricas de pontuação da HDS. Utilizando os escores brutos, os participantes foram inicialmente classificados com comprometimento se o escore fosse ≤ 10 . As estatísticas de precisão da classificação, incluindo sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de chances (OR) foram calculadas para ambos os métodos. O teste de McNemar foi então realizado para determinar se a sensibilidade e a especificidade dos valores normalizados eram significativamente melhores do que as do ponto de corte bruto original. Para responder ao segundo objetivo do estudo, que era de determinar se uma revisão nos pontos de corte poderia melhorar a classificação do HAND, os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos; um subgrupo de treinamento (n = 801) e um subgrupo de validação (n = 779). O grupo de treinamento foi utilizado para ajustar as curvas ROC tanto nos escores brutos como

nos T-escores, de forma a encontrar o melhor balanço entre sensibilidade e especificidade. E esses valores obtidos foram testados no grupo validação. Pela bateria neuropsicológica, 68% desse grupo foram considerados sem comprometimento neurocognitivo, 17% tinham comprometimento leve, 10% leve a moderado e 5% comprometimento moderado a grave. Com base no ponto de corte bruto HDS de ≤ 10 , apenas 17% ($n = 262$) dos participantes foram classificados com comprometimento cognitivo. Cinquenta e seis por cento ($n = 887$) dos participantes foram classificados como comprometimento neurocognitivo na HDS com o ponto de corte padrão de $T < 40$. A análise ROC revelou que a área sob as curvas para escores T e escores brutos foi de 0,68. A sensibilidade e especificidade do ponto de corte bruto padrão (≤ 10) foi de 24% e 92%. O uso da pontuação pelo T-score originou as seguintes classificações: leve (classificação clínica=5; $n=314$), leve-moderado (classificação clínica = 6; $n = 301$), e moderado-grave (classificações clínicas=7-9; $n=192$), o que melhorou significativamente a sensibilidade (69%; McNemar $\chi^2 = 355$, $p < 0,001$), com declínio concomitante na especificidade (56%; McNemar $\chi^2 = 260$, $p < 0,001$); o VPP foi reduzido de 75% para 62% e o VPN melhorou de 54% para 64%. A precisão geral para o ponto de corte bruto foi de 57%, enquanto o T-score foi de 63%. Com esses valores de sensibilidade e especificidade, o ponto de corte de 10 parece não ser o ideal para o rastreio do HAND, pois aumenta os falsos negativos. Para determinar se a HDS foi menos sensível para identificar o HAND leve em comparação com HAND grave, a sensibilidade foi calculada, e gerou 77%; esse valor foi significativamente maior no grupo moderado-grave do que no leve-moderado (65%; $\chi^2 = 7,96$; $p = 0,005$) e leve (63%; $\chi^2 = 10,8$; $p = 0,001$) grupos. A sensibilidade entre os grupos leve-moderado e leve não diferiu ($\chi^2 = 0,28$; $p = 0,59$). Esses valores mostram que o HDS é útil para o rastreio das formas mais graves do HAND. Dentro do subgrupo de treinamento selecionado, uma pontuação bruta de 14 foi o melhor ponto de corte com o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade (66% e 61% respectivamente), o que foi confirmado no subgrupo validação (sensibilidade = 66% e especificidade = 60%). O VPP geral, VPN e OR foram de 64%, 63% e 3,0, respectivamente. A sensibilidade do T-score (69%) foi estatisticamente melhor do que o ponto de corte bruto (66%; $p = 0,03$), e a especificidade do novo ponto de corte bruto foi estatisticamente melhor do que o T-score ($p = 0,01$). A precisão geral do novo ponto de corte bruto (≤ 14) e o T-score (< 40) foram ambos de 63%. Neste estudo foi possível notar que o ponto de corte 14 resultou no melhor equilíbrio entre a sensibilidade e

especificidade. Por fim, os autores concluem que embora o HDS seja um preditor estatisticamente significativo do HAND, a sua precisão para rastreio das formas leve do HAND é baixa, o que pode dificultar a utilidade na prática clínica. Com relação à análise do risco de viés, o estudo foi considerado de baixo risco pelo QUADAS, sem nenhum aspecto específico que tenha prejudicado a qualidade do estudo.

O estudo de Chalermchai et al ¹⁰¹ (E4) foi desenvolvido na Tailândia em 2013. Trata-se de um estudo transversal, que incluiu 75 PVHIV, 44% do sexo masculino, sem uso de TARV. Todos os indivíduos eram participantes de algum entre dois estudos em Bangkok, Tailândia (SEARCH 007: NCT00777426 e SEARCH 011: NCT00782808), ambos projetados para investigar marcadores de comprometimento cognitivo entre PVHIV sem TARV. Os critérios de exclusão de ambos os estudos foram similares: lesões na cabeça, uso de drogas ilícitas, doenças agudas, condições neurológicas e psiquiátricas pré-existentes, e dificuldades de aprendizado; para completar a avaliação desses critérios, os participantes foram submetidos a ressonância magnética (MRI) e testes sorológicos. O objetivo foi definir um ponto de corte ideal para o IHDS para identificar AND sintomáticos (MND e HAD), e determinar se um simples teste da bateria de testes neuropsicológicos poderia ser adicionado ao IHDS, no intuito de melhorar a identificação desses casos mais leves. A bateria neuropsicológica incluiu 16 testes, com os domínios: fluência verbal, velocidade de processamento da informação, função executiva, memória, aprendizagem e motor. Os pesquisadores que aplicaram a escala testada o fizeram sem conhecimento prévio dos resultados da bateria neuropsicológica. Os resultados foram avaliados tanto em termos brutos quanto com relação ao z-escore (composto pela média aritmética de todos os z-scores; NPZ global). Com relação ao Z-escore, os valores foram tratados com restrições, pois algumas categorias de escolaridade tinham menos que 20 pessoas. A comparação foi feita pela curva ROC e utilizou também a correlação de Pearson para associar o IHDS e os testes neuropsicológicos. O estudo definiu três modelos de classificação: classificação I, que distinguiu todos os sujeitos HAND (ANI + MND + HAD) de sujeitos sem comprometimento; classificação II, que distinguiu os indivíduos sintomáticos e com comprometimento (MND + HAD) dos sem comprometimento e os assintomáticos (sem comprometimento +ANI); e classificação III, que distinguiu apenas os indivíduos gravemente comprometidos (HAD) de todos os demais (MND + ANI +sem comprometimento). No geral, a proporção de pacientes

com HAND foi de 51%, dos quais 27% apresentavam comprometimento sintomático (MND ou HAD). Usando a correlação de Pearson identificou-se uma associação moderada entre o IHDS e uma medida composta de todos os testes neuropsicológicos da bateria ($r=0,57$; $p < 0,0001$). Para a IHDS, a AUC para a classificação III (HAD vs todos os outros) foi maior em comparação com outros modelos: 0,944, em comparação com 0,612 para a classificação I e 0,774 para a classificação II. Na classificação II (HAND sintomática), a IHDS teve melhor desempenho no ponto de corte recomendado de ≤ 10 ; entretanto, a sensibilidade e especificidade foram de apenas 53,3 e 89,8%, respectivamente. Usando o limite de ≤ 10 , o IHDS capturou 8 dos 9 casos de HAD, mas apenas 4 dos 11 casos de MND. A IHDS não foi útil para detecção de HAND sintomática no ponto de corte otimizado de ≤ 10 . O *Trail Making Test A* melhorou as características de desempenho, com sensibilidade de 86% e especificidade de 79%. O estudo concluiu que a IHDS teve um desempenho ineficaz na identificação de HAND sintomática, o que foi substancialmente melhorado pela adição do *Trail Making Test A*. no rastreio do HAND. Com relação à análise do risco de viés, o estudo apresentou alto risco de viés na seleção dos pacientes pelo QUADAS.

O estudo de Rodrigues et al ¹⁰² (E5), foi desenvolvido no Brasil em 2013. Trata-se de um estudo transversal, cujo objetivo foi de validar o IHDS em uma coorte brasileira de PVHIV e verificar se o IHDS pode ser administrado de forma confiável por um profissional de saúde não clínico. O estudo incluiu 307 participantes, sendo 187 PVHIV e 120 controles não infectados pelo HIV. Os critérios de exclusão adotados foram: idade menor que 18 anos, doença oportunista do SNC recente ou passada, uso abusivo de drogas, recente ou passado, e transtornos neurológicos ou psiquiátricos possíveis de alterarem os resultados do teste. A bateria neuropsicológica incluiu os domínios: memória verbal e aprendizagem, desempenho psicomotor, velocidade motora e desempenho de sistemas frontais. Nas análises estatísticas, foram empregados os seguintes testes: coeficiente de confiabilidade alfa de Cronbach, teste de correlação de Spearman, teste kappa para concordância Inter examinadores, teste de Mann-Whitney, teste de Fisher, teste qui-quadrado (χ^2), índice de Youden, curva ROC e coeficiente de correlação interclasses (ICC). Os pacientes foram então classificados como sem comprometimento, ANI, MND e HAD. Para análise estatística, os pacientes com ANI foram combinados com aqueles com MND.

Os pontos de cortes da IHDS medidos por diferentes avaliadores (fisioterapeuta versus neurologista) foram comparados para cada paciente. O desempenho do IHDS de cada paciente foi comparado com seu diagnóstico a partir de uma avaliação neuropsicológica completa. Como resultados, a IHDS teve sensibilidade e especificidade de detecção HAND de 55 e 80%, respectivamente (ponto de corte ≤ 10 ; área sob a curva 0,731). Com ponto de corte ≤ 11 , a sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico de HAND mudaram para 78 e 52%, respectivamente. Uma análise adicional excluindo casos ANI/MND e usando um ponto de corte ≤ 10 foi realizada, e com isso a sensibilidade e especificidade aumentaram para 78,5 e 80,8%, respectivamente. Se todos os casos de HAD fossem excluídos, a sensibilidade do IHDS diminuiu para 45,7% (≤ 10). No entanto, com um ponto de corte ≤ 11 , a sensibilidade e a especificidade para detectar ANI/MND aumentaram para 75,7 e 52,8%, respectivamente. Considerando apenas os casos ANI/MND, o índice de Youden para pontos de corte de 10 e 11 foi de 0,265 e 0,285, respectivamente. A prevalência de HAND foi de 52,4%, sendo HAD 28,5% e ANI/MND 71,4%. Os autores concluem que o ponto de corte de 10 é mais sensível para detectar HAD, e o de 11 para identificar ANI/MND. Concluem também que o IHDS pode ser útil antes de uma consulta clínica e durante o acompanhamento para detecção de comprometimento cognitivo que necessite de encaminhamento para especialista, podendo ser administrado de forma confiável por profissionais médicos não clínicos. Com relação à análise do risco de viés, o estudo foi considerado de baixo risco pelo QUADAS, sem nenhum aspecto específico que tenha prejudicado a qualidade do estudo.

O estudo de Ku et al ¹⁰³ (E6) foi desenvolvido na Coreia do Sul em 2014. Trata-se de um estudo transversal, cujos objetivos foram: determinar a prevalência e os fatores de risco para HAND em coreanos e investigar o desempenho de ferramentas de rastreio, assim como de alguns testes componentes da bateria neuropsicológicos, para diagnosticar HAND. O estudo incluiu 194 PVHIV, 93,8% do sexo masculino. Todos foram recrutados consecutivamente no *Severance Hospital* e no *Korea University Guro Hospital* entre março de 2012 e setembro de 2012 em Seul, Coreia. Os critérios de exclusão considerados foram: trauma craniano recente, transtornos neurológicos não associados ao HIV, infecções que afetassem o SNC, infecções oportunistas que tivessem risco de afetar o SNC, baseado no exame médico, transtornos psicóticos recentes ou passados, abuso de substâncias, sintomas de

infecções atuais, a partir da medida da temperatura corporal, daltonismo, déficits auditivos que pudessem afetar a compreensão das análises. Além desses critérios, uma série de informações demográficas, clínicas, e relacionadas ao HIV foram obtidas dos pacientes; essas variáveis, após a identificação das pessoas com ou sem comprometimento, foram comparadas. Esse estudo testou três ferramentas de triagem: MoCA, IHDS e Quatro questões-chave propostas pelo Conselho Consultivo da HAND da Ásia, Austrália, África e Oriente Médio (AAAME). A bateria neuropsicológica que foi utilizada para comparação incluiu seis domínios: atenção, memória de trabalho, velocidade de processamento da informação, função executiva, percepção sensorial e desempenho psicomotor. As variáveis que foram comparadas entre os grupos com e sem comprometimento, foram primeiramente testadas pelo qui-quadrado, e aquelas que apresentaram diferença significativa foram inseridas em modelos de regressão logística multivariada. Foram ainda testados: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). Foram traçadas curva ROC e calculada a área sob a curva (AUC) para comparar as ferramentas de triagem e a bateria neuropsicológica. A sensibilidade e especificidade do IHDS (≤ 10) foram 72,6 e 60,8%, e as do MoCA (≤ 25) foram 52,9 e 73,4%, respectivamente. As curvas ROC demonstraram que as AUCs do IHDS e do MoCA para o diagnóstico de HAND foram 0,678 ($p < 0,001$) e 0,666 ($p < 0,001$), respectivamente. No entanto, as 'quatro perguntas-chave' concebidas para uso como ferramenta de triagem não se correlacionaram significativamente com o diagnóstico de HAND pelos métodos padrão. A prevalência de HAND foi de 26,3%, sendo 52,9% ANI e 47,1% MND; nenhum indivíduo foi diagnosticado com HAD. O estudo concluiu que o IHDS e o MoCA usados como ferramentas de triagem para HAND mostraram melhor desempenho do que as "quatro perguntas-chave". Os participantes que foram classificados como tendo comprometimento neurocognitivo na IHDS também tiveram desempenho significativamente inferior em outros testes de função cognitiva, especialmente os de velocidade de processamento e aprendizagem/memória verbal. O MoCA é uma ferramenta breve de triagem cognitiva com alta sensibilidade e especificidade para detectar comprometimento cognitivo leve ou demência e nesse estudo, um valor de corte de 26 produziu o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade para HAND. Com relação à análise do risco de viés, o estudo foi considerado de baixo risco pelo QUADAS, sem nenhum aspecto específico que tenha

prejudicado a qualidade do estudo, embora no detalhamento houve muitas incertezas sobre a qualidade desse estudo.

O estudo de Gouse et al ¹⁰⁷ (E10) foi desenvolvido na África do Sul em 2017. Trata-se de um estudo transversal, cujos objetivos foram comparar, com uma bateria abrangente de testes neuropsicológicos, as seguintes ferramentas: o IHDS, a combinação do IHDS com o *Cognitive Symptom Questionnaire* (HCSQ), e três baterias rápidas, com dois, três e quatro testes; o objetivo era verificar se essas ferramentas eram capazes de diferenciar o HAD das classificações de comprometimentos mais moderados. O estudo incluiu 94 PVHIV (87,2% do sexo masculino), que foram recrutados a partir de um estudo clínico prévio. O recrutamento ocorreu em uma clínica de saúde primária em Khayelitsha, Cape Town, África do Sul. Os interessados que apresentassem comprometimento cognitivo e funcional (IHDS \leq 10 e CAT-Rapid \geq 1) foram convidados a participar. Uma entrevista inicial também avaliou outros critérios para a elegibilidade, como doenças neurológicas ou psiquiátricas; na avaliação inicial, esses critérios foram mais detalhadamente avaliados em um exame clínico. A idade, nível educacional, data do diagnóstico, data do início da TARV e carga viral foram também avaliados para caracterização da amostra. As ferramentas testadas foram o IHDS e o IHDS combinado com o HCSQ (que avalia queixas cognitivas, relacionadas a esquecimentos, distrações, lentidão de raciocínio, descoordenação e lentidão motora), além das baterias breves de dois, três e quatro testes. A bateria de dois testes os domínios: aprendizagem verbal e memória. A bateria de três testes avaliou esses dois domínios da bateria anterior e acrescentou a avaliação da velocidade de processamento da informação. A bateria de quatro testes avaliou os três domínios da bateria anterior e acrescentou a velocidade e a destreza motora. As ferramentas e as baterias breves foram comparadas com a bateria neuropsicológica abrangente, que incluiu os domínios: aprendizagem, linguagem, velocidade de processamento da informação, velocidade motora, função executiva e memória. A partir da bateria, dos resultados de capacidades funcionais pelo teste CAT-Rapid, e de achados do exame médico, os autores classificaram os participantes de acordo com as categorias do HAND. Os autores compararam as três classificações do HAND de acordo com as diferentes ferramentas e baterias breves por testes paramétricos e não paramétricos. A comparação com a bateria abrangente se deu por testes de acurácia (sensibilidade, especificidade, valores preditivos

negativos e positivos). Usando os critérios de Frascati a bateria abrangente diagnosticou 83% de HAND, sendo 53,2% HAD, 28,7% MND e 1,1% ANI. A combinação IHDS-HCSQ (ponto de corte ≤ 6) apresentou 94% de sensibilidade e 63% de especificidade para HAD em comparação com o IHDS (74% e 70% respectivamente, em um ponto de corte ≤ 8). Tanto o IHDS quanto o IHDS-HCSQ foram mais sensíveis do que qualquer uma das baterias de triagem, sendo a mais sensível a bateria de quatro testes, com sensibilidade de 58%. Em contraste, os valores de especificidade para as baterias de triagem foram excelentes e excederam os das ferramentas de triagem. Assim, os autores concluíram que a combinação IHDS-HCSQ pode ser a melhor maneira de identificar pessoas com HAD em ambientes com recursos e tempo limitados, em ambientes clínicos, de pesquisa e de trabalho quando é necessária a identificação de PVHIV com comprometimento cognitivo grave. Com relação à análise do risco de viés, o estudo foi considerado de alto risco na seleção dos pacientes pelo QUADAS.

O estudo de Almeida et al ¹⁰⁹ (E12) foi desenvolvido no Brasil em 2017. Trata-se de um estudo transversal, cujos objetivos foram: Os autores testaram a precisão de uma ferramenta, o IHDS e de várias combinações entre três testes originados de uma bateria neuropsicológica ampla, para identificar o HAND. O padrão ouro adotado para tal foi a bateria neuropsicológica ampla. O estudo incluiu 108 participantes, sendo 60 PVHIV, recrutados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, sul do Brasil e 48 controles soronegativas para o HIV, foram recrutados no banco de sangue do mesmo hospital. Os participantes não infectados constituíram um grupo controle, e foram sorologicamente testados para identificar a negatividade para o HIV, hepatite B, hepatite C e sífilis. Além disso, os grupos infectado e não infectado foram comparáveis no que diz respeito a sexo, idade e anos de educação formal. Os critérios de exclusão para o estudo foram: histórico de perda de consciência por mais de 30 min; injúrias ou transtornos neurológicos não associados ao HIV, transtornos psicóticos, e abuso de substâncias lícitas ou ilícitas. A ferramenta utilizada foi o IHDS, que foi traduzida e culturalmente adaptada pelos próprios autores. A bateria neuropsicológica incluiu 17 testes, com sete domínios: função executiva, fluência verbal, velocidade de processamento da informação, atenção, memória, aprendizagem e desempenho motor. Como nem todos os participantes eram nativos da língua portuguesa do Brasil, foi realizado um treinamento com toda a equipe, com

participação de tradutores bilíngues. Os resultados dos testes da bateria foram corrigidos demograficamente a partir da transformação em T-scores; a classificação dos avaliados se deu por esses T-scores. O diagnóstico para o HAND foi feito a partir dos resultados do teste e com a aplicação do questionário de capacidades funcionais de Lawton & Brody. Os grupos foram comparados por testes de comparação e de correlação paramétricos e não paramétricos. Foram testadas várias combinações de três testes a partir da bateria neuropsicológica ampla, e a média dos vários escores de déficits obtidos foram utilizados para classificar os participantes como “com” (escore $\geq 0,5$) ou “sem” comprometimento. Essas combinações, assim como os resultados obtidos do IHDS, foram testadas contra a bateria ampla (padrão ouro). Para selecionar a melhor combinação de três testes, foram examinadas a sensibilidade e a especificidade de todas as combinações possíveis, e a classificação dessas combinações foi feita a partir de um índice de superioridade com base no desempenho de precisão na previsão de HAND. Para o IHDS, foram obtidos os valores de sensibilidade, especificidade, poder preditivo positivo e negativo. Foram traçadas curvas ROC para diferentes pontos de corte do IHDS. Com base no ponto de corte bruto padrão do IHDS de ≤ 10 , 32% ($n = 19$) das PVHIV foram classificados com comprometimento cognitivo. Utilizando o ponto de corte 11,5, 60% ($n = 36$) foram classificados como comprometimento cognitivo, esse ponto de corte $\leq 11,5$ encontrou melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade. Na amostra das PVHIV, 8,3% preencheram os critérios para HAD, 3,3% preencheram os critérios para MND e 48,3% preencheram os critérios para ANI. No total, 60% apresentaram HAND. Dentre as 969 combinações entre os testes da bateria de triagem breve, duas combinações de teste resultaram em melhor sensibilidade, em comparação com a bateria padrão-ouro, que foram: (i) *Trail Making Test A, Wechsler Adult Intelligence Scale III Digit Symbol and Hopkins Verbal Learning Test-Revised Total Recall* (sensibilidade 91%, especificidade 96%); (ii) *Digit Símbolo, Teste de Memória Visuoespacial Breve – Retomada Total Revisada e Teste Pegboard com Ranhuras – mão dominante* (sensibilidade 94%, especificidade 91%). Os autores concluíram que a utilização do IHDS foi limitada, e que a combinação de três testes foi superior. Com relação à análise do risco de viés, o estudo foi considerado de baixo risco pelo QUADAS, sem nenhum aspecto específico que tenha prejudicado a qualidade do estudo.

O estudo de Hakkers et al ¹¹⁰ (E13), foi desenvolvido na África Subsaariana, no centro de pesquisa em *Elandsdoorn*, um município rural em Limpopo, África do Sul, de dezembro de 2015 a março de 2016. Trata-se de um estudo transversal, cujo objetivo foi analisar a viabilidade e validade do MoCA em comparação com teste neuropsicológico e o IHDS no diagnóstico de HAND em PVHIV em TARV na África Subsaariana. O estudo incluiu 117 participantes, sendo 44 PVHIV e 73 controles não infectados para o HIV, 76% do sexo feminino. Inicialmente foram obtidas informações para caracterização dos participantes: sexo, idade, trabalho remunerado, saúde mental, hábitos de fumo e álcool, uso da TARV, medicamentos concomitantes, CD4 e carga viral. A bateria neuropsicológica incluiu nove testes que abrangeram seis domínios: função executiva, velocidade de processamento da informação, atenção, memória, aprendizagem e desempenho motor. As características dos dois grupos foram comparadas por testes não paramétricos. Os resultados da bateria neuropsicológica foram demograficamente ajustados gerando z-scores, que foram somados para gerar a composição do Z-score. A viabilidade e a validade do MoCA foram medidas por meio da análise da curva de ROC e do cálculo dos valores da área sob a curva. A prevalência geral de HAND foi de 66%, enquanto a prevalência de formas leves de HAND foi de 54%. A AUC foi de 0,59 para o MoCA-B e 0,70 para o IHDS. O MoCA demonstrou as melhores características do teste na triagem de formas graves de HAND. o MoCA utilizando um ponto de corte médio de 22,1, sensibilidade de 35%, especificidade de 71%, VPP de 50% e VPN de 57%, para as formas leves do HAND. Já para HAD, a sensibilidade foi de 33%, especificidade de 82%, VPP de 93% e VPN de 13%. Considerando todas as formas do HAND, a sensibilidade foi de 40%, especificidade de 72%, VPP de 43% e VPN de 70%. Os autores consideraram um diferencial importante que os resultados tenham tomado por base o grupo controle. Em conclusão, os autores identificaram que a sensibilidade do MocA foi baixa para rastreamento do HAND nesta população. Com relação à análise do risco de viés, o estudo foi considerado de baixo risco pelo QUADAS, sem nenhum aspecto específico que tenha prejudicado a qualidade do estudo.

O estudo de Kami-Onaga et al ¹¹¹ (E14) foi desenvolvido no Japão em 2018. Trata-se de um estudo transversal, cujos objetivos foram: avaliar e comparar o MMSE e a IHDS para uso como uma ferramenta de triagem entre PVHIV. Um objetivo adicional foi de comparar o desempenho dos testes entre PVHIV sem TARV (n=27) e

PVHIV com TARV (n=22). O estudo incluiu 49 participantes admitidos no Hospital Universitário Ryukyu entre janeiro de 2009 e março de 2014, sendo 46% do sexo masculino. Os critérios de exclusão adotados foram: transtornos neurológicos não relacionados ao HIV, danos traumáticos cerebrais significativos, infecções que podem atingir o SNC, histórico ou ocorrência atual de transtornos psicóticos, depressão maior, passada ou presente, anomalias na visualização de cores e febre alta, maior que 37,6°C. Todos os pacientes foram avaliados quanto ao CD4+ e a carga viral. As ferramentas utilizadas foram a IHDS e MMSE (versão japonesa), e a bateria neuropsicológica usada como padrão ouro incluiu os domínios: função executiva, velocidade de processamento da informação, atenção, memória, aprendizagem e desempenho motor. A classificação menos do que 1 desvio padrão em qualquer um dos testes aplicados na bateria já significou presença de HAND. Todas as variáveis foram comparadas entre os grupos com ou sem TARV, usando métodos paramétricos ou não paramétricos. Os autores testaram as curvas ROC, a área sob a curva e o índice-J para toda a amostra, e para os subgrupos relacionados ao uso da TARV. Como principais resultados da bateria neuropsicológica, 44% dos pacientes receberam diagnóstico de HAND, e destes 15 estavam sem TARV e sete eram com TARV. A relação entre ANI/MND foi de 12:3 e 7:0 entre sem TARV e com TARV, respectivamente. Somente três pacientes do grupo sem TARV foram diagnosticados como HAD (nenhum caso no grupo com TARV). Além disso, 63% dos pacientes pontuaram 30 no MMSE e 53% pontuaram 12 no IHDS. Os pacientes sem TARV tiveram uma pontuação média de 29,1 para o MMSE e 11,1 para o IHDS, e os pacientes em TARV tiveram 29,4 e 11,1 respectivamente. A área sob a curva, para todos os sujeitos usando o MMSE e o IHDS, foi de 0,60 e 0,69, respectivamente. Os pacientes que não estavam em uso de TARV apresentaram AUC de 0,58 e 0,76 para o MMSE e o IHDS, respectivamente, enquanto que o grupo dos pacientes em TARV apresentaram AUC de 0,60 e 0,61, (MMSE e IDHS, respectivamente). A sensibilidade e especificidade do MMSE em um ponto de corte ≤ 27 para todos os indivíduos foram de 18% e 96%, respectivamente ($J = 0,1$). Usando um valor de corte ≤ 11 para o IHDS, a sensibilidade e especificidade entre todos os pacientes foi de 55% e 70%, respectivamente ($J = 0,3$). Desta forma, os autores destacaram que o MMSE demonstrou uma baixa capacidade de triagem para HAND, independentemente do uso da TARV (o valor de corte de 27 teve um índice J de Youden de 0,1, em todos os grupos). Por sua vez, o IHDS foi considerado moderadamente útil para triagem de

HAND entre pacientes sem TARV (o valor de corte de 11 teve um índice J de Youden de 0,4), mas teve um desempenho ruim como teste de triagem entre pacientes com TARV (o valor de corte de 11 teve um índice J de Youden de 0,1). Assim, os dados sugerem que o MMSE não deve ser recomendado como ferramenta de triagem para HAND entre japoneses. Por sua vez, o IHDS pode ser útil entre pacientes com suspeita de HAND que ainda não iniciaram a TARV. Com relação à análise do risco de viés, o estudo foi considerado de baixo risco pelo QUADAS, sem nenhum aspecto específico que tenha prejudicado a qualidade do estudo.

O estudo de Molinaro et al ¹¹² (E15) foi desenvolvido em Uganda em 2020. O estudo é derivado de uma coorte observacional longitudinal, e foi realizado entre julho de 2013 e julho de 2015 e incluiu 711 PVHIV. O objetivo foi avaliar a utilidade do IHDS para detectar formas brandas de HAND em PVHIV sem e com uso de TARV em Rakai, Uganda. Os participantes eram inscritos no *Rakai Community Cohort Study*. Os critérios de exclusão do estudo foram doenças severas do sistema nervoso central, incapacidade de assinar o termo de consentimento, incapacidades físicas que impedissem os voluntários de viajarem para o local do estudo, e planos de deixar a cidade no intervalo de dois anos. No baseline, os participantes não estavam em TARV, maiores de 20 anos de idade, com imunossupressão considerada avançada ($CD4 \leq 200$ células/uL) ou considerada moderada ($CD4$ entre 300-500 células/uL). No baseline ($n=399$) e após dois anos (quando a amostra foi reduzida para 312 pacientes), os participantes foram avaliados por uma entrevista sociodemográfica e comportamental, rastreio de sintomas depressivos (CES-D), estado funcional (PAOFI), atividades instrumentais da vida diária, *Karnofsky Performance Status*, além da bateria neurocognitiva. A bateria neuropsicológica incluiu os domínios: função executiva, velocidade de processamento da informação, atenção, memória, aprendizagem e desempenho motor. A utilidade diagnóstica do IHDS foi avaliada em diferentes pontos de corte (≤ 9 , $\leq 9,5$, ≤ 10) para cada categoria de comprometimento neurocognitivo usando sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos, porcentagem de casos classificados corretamente, razões de probabilidade positivas e negativas, curvas ROC e área sob as curvas. O HAND foi classificado da seguinte forma: (i) com comprometimento neurocognitivo (ANI+ MND+HAD) versus sem comprometimento neurocognitivo; (ii) HAND sintomática (MND+HAD) versus sem comprometimento neurocognitivo + ANI; e (iii) demência (HAD) versus sem

comprometimento neurocognitivo + ANI + MND. A utilidade diagnóstica do IHDS para identificar diferentes níveis de comprometimento neurocognitivo em PVHIV sem TARV é mostrada para 3 pontos de corte de pontuação IHDS diferentes (≤ 9 , $\leq 9,5$ e ≤ 10). Uma pontuação IHDS ≤ 9 teve a AUC mais alta em todos os níveis de comprometimento neurocognitivo, e foi mais alta para o diagnóstico de HAD (AUC = 0,673). A sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo do IHDS também foram maiores para indivíduos com HAD com ponto de corte IHDS ≤ 9 , demonstrando sensibilidade de 82%, especificidade de 53% e valor preditivo negativo de 94% para esse grupo. No entanto, essa pontuação de corte classificou corretamente apenas 57% dos participantes em comparação com 61%–63% dos indivíduos com qualquer estágio HAND e HAND sintomático. Para cada nível de comprometimento neurocognitivo, o uso de um ponto de corte de pontuação IHDS mais alto maximizou a sensibilidade, mas resultou em reduções acentuadas na especificidade. Em participantes em uso de TARV avaliados no acompanhamento, uma pontuação IHDS ≤ 10 mostrou ter a maior AUC em todos os níveis de comprometimento neurocognitivo, mas foi maior para o diagnóstico de HAD (AUC = 0,694). Para pessoas com HAD, uma pontuação ≤ 10 teve uma sensibilidade de 93% e valor preditivo negativo de 99%. No entanto, uma pontuação ≤ 10 teve a menor especificidade (46%) para detectar HAD e classificou corretamente a menor proporção de participantes (48%). O mesmo limiar (ou seja, pontuação ≤ 10) classificou corretamente uma proporção maior (63%–64%) de indivíduos com TARV com estágios HAND menos graves (ANI e MND). Quando comparado com categorias de HAND menos graves, a sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo de IHDS ≤ 9 também foram maiores para detectar HAD. No entanto, esse ponto de corte classificou corretamente apenas 57% dos participantes em comparação com 61%–63% dos indivíduos com qualquer estágio HAND e HAND sintomático. Da mesma forma que os participantes sem TARV, para cada nível de comprometimento neurocognitivo, o uso de um ponto de corte de pontuação IHDS mais alto maximizou a sensibilidade, mas resultou em diminuições acentuadas na especificidade. A IHDS demonstrou sensibilidade moderada como ferramenta de triagem, e teve resultados melhores nos participantes sem uso de TARV. A IHDS foi também mais sensível para detectar o HAD do que para detectar estágios mais leves de HAND. Em conclusão, o IHDS é uma ferramenta de triagem potencialmente útil para deficiência neurocognitiva na zona rural de Uganda para adultos sem TARV e com TARV, embora tenha demonstrado maior sensibilidade para

detectar estádios HAND mais graves do que menos. Sua baixa especificidade em subgrupos pode limitar o uso generalizado devido às altas taxas de resultados falso-positivos, o que faria com que muitos indivíduos com cognição normal fossem encaminhados para avaliações mais extensas. Com relação à análise do risco de viés, o estudo foi considerado de baixo risco pelo QUADAS, sem nenhum aspecto específico que tenha prejudicado a qualidade do estudo.

7 DISCUSSÃO

Com o avanço da TARV, houve aumento da expectativa de vida das PVHIV e diminuição do HAND na sua forma mais grave, HAD. Porém a prevalência de formas mais leves do HAND (MND e ANI) ainda é uma preocupação nessa população; o comprometimento neurocognitivo prejudica a qualidade de vida, podendo levar a incapacidades nas atividades da vida diária. O rastreio do HAND pode auxiliar na abordagem nutricional, já que a alimentação pode contribuir para redução do comprometimento cognitivo ¹¹³. Na prática clínica, é importante que o nutricionista saiba rastrear o comprometimento neurocognitivo do paciente, particularmente das PVHIV. A triagem do HAND pode ser uma estratégia importante para orientação nutricional.

Nossa revisão sistemática identificou quinze artigos que se concentraram na triagem do HAND. As ferramentas HDS e IHDS foram as que mais apareceram nos estudos; os quinze artigos analisaram sensibilidade e especificidade em diferentes pontos de cortes para essas ferramentas. A maioria dos artigos avaliou mais de uma ferramenta de rastreio, a fim de compará-las, o MoCA e o MMSE apareceram com mais frequência. Em três artigos houve análise combinada do IHDS, sendo IHDS com SSQ, IHDS com *Trail Making Test A* e IHDS com HCSQ. Vinte e cinco por cento dos estudos se concentraram em avaliar a eficácia das ferramentas de triagem para detectar HAND e 75% avaliaram a eficácia das ferramentas para rastrear HAND e suas três formas de gravidade (ANI, MND e HAD) em comparação a testes neurocognitivos, “padrão ouro”. Como critério de inclusão para essa revisão sistemática, todos os estudos utilizaram o critério de Frascati nas análises. Os resultados desta revisão sistemática sugerem que a maioria dos estudos não encontrou boas combinações entre sensibilidade e especificidade, o que torna as ferramentas não ideais para identificar todos os tipos de comprometimento neurocognitivo em PVHIV, principalmente os mais leves.

O IHDS foi analisado em onze artigos e foi a ferramenta que apresentou melhores resultados de sensibilidade e especificidade. O IHDS tem despontado como um exame de triagem rápido, foi desenvolvida em populações dos Estados Unidos e Uganda em 2005, mostrando uma alta sensibilidade (80% para as duas populações)

e boa especificidade (57% e 55% respectivamente), para um ponto de corte de 10 numa escala que vai de 0 a 12 pontos. Essa escala é composta por três partes, ou subtestes: o teste *finger tapping* cronometrado, o teste de sequência manual alternado cronometrado e a evocação de quatro itens em dois minutos. Essa escala não requer conhecimento do idioma inglês, pode ser realizada brevemente em 2-3 minutos por diferentes profissionais, e não requer instrumentação especial, além de um relógio com ponteiro de segundos. Entretanto, essa escala tem limitações. O IHDS, embora tenha mostrado acurácia para a identificação de casos graves de HAND (demências), ela não apresenta sensibilidade para detectar comprometimentos cognitivos leves associados ao HIV. Em ambientes nos quais os testes neuropsicológicos não podem ser realizados, a IHDS pode ser útil para identificar os indivíduos com alto risco para demência ⁵⁶. Quanto à aplicação em outros países diferentes dos EUA, Rodrigues et al ¹⁰² realizaram um estudo de validação da IHDS em uma população brasileira. Cento e oitenta e sete PVHIV foram submetidos a uma bateria completa de testes neuropsicológicos e o IHDS. O HAND foi diagnosticado em 98 (68%) pacientes. Utilizando um ponto de corte ≥ 11 , a IHDS teve uma sensibilidade de 75,7% e uma especificidade de 52,8% para detectar todas as formas do HAND. Em nossa RS, os estudos que utilizaram o IHDS ^{99,101-103,106,107-112} na sua maioria concluíram que a ferramenta pode ser útil para rastreio do HAND, principalmente para HAD, o que vai de encontro com a literatura. Para as formas mais leves, alguns estudos enfatizam a necessidade do ajuste no ponto de corte e/ou a combinação do IHDS com outra ferramenta para melhorar a sensibilidade. A sensibilidade é uma medida da proporção de indivíduos com uma doença ou condição que são corretamente identificados por um determinado teste. Para fins clínicos, um limiar comumente aceitável para testes de triagem é que deve ter uma baixa taxa de falso-negativos com uma sensibilidade $\geq 80\%$ para ser considerado confiável ¹¹⁴. Usando um limite de 80%, para indivíduos sem TARV, uma pontuação ≤ 10 fornece sensibilidade suficiente para ser usada como ferramenta de triagem para todos os estágios da HAND. Em indivíduos com TARV, uma pontuação ≤ 10 mostrou 93% de sensibilidade na identificação de HAD, mas apenas 75% e 70% de sensibilidade na detecção de MND e ANI. Achados no Brasil, Cidade do Cabo, zona rural do Sudeste da China e Berlim demonstraram a utilidade do IHDS na detecção de HAD ou do espectro de doenças HAND, com sensibilidade para detectar qualquer estágio HAND variando de 73,7% a 94% e especificidade de 24,7 % para 69,7%. A especificidade é uma medida da proporção de pessoas sem

doença cujos testes as identificam corretamente como livres de doença. Em outras palavras, quanto menor a especificidade de um teste, maior o número de resultados “falsos-positivos”. Se implementadas em larga escala, essas especificidades baixas a moderadas resultam em um número relativamente grande de indivíduos encaminhados para investigação diagnóstica adicional, o que poderia sobrecarregar um cenário já com recursos limitados ^{115,116}.

Em três estudos as análises com o IHDS foram combinadas com outra ferramenta para verificar a melhora da sensibilidade no rastreio do HAND. O *Trail Making Test A* foi adicionado ao IHDS e se tornou mais eficaz na melhoria das características de desempenho no rastreio do HAND, com sensibilidade de 86% e especificidade de 79% ¹⁰¹. O Trail Making Test é comumente usado em avaliações neuropsicológicas para avaliar a habilidade de rastreamento visual (TMT A) e alternância (TMT B), um aspecto da memória operacional. As duas fases do TMT são cronometradas¹¹⁷. A combinação das SSQ com o IHDS, melhorou a especificidade (73%), mas a sensibilidade continuou baixa (50%) ¹⁰⁶, com isso essa combinação não foi considerada sensível para rastreio do HAND, além do aumento da especificidade, podendo resultar em falsos negativos. As SSQs são recomendadas pelas diretrizes Europeias ¹¹⁸ (EACS - *European AIDS Clinical Society*) e foram incluídas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos do Ministério da Saúde ²². Essas perguntas também são utilizadas como triagem do HAND, são elas: Tem como objetivo questionar ativamente a presença de alterações de memória (“Você tem perda de memória frequente? Costuma se esquecer de eventos especiais ou encontros, inclusive aqueles mais recentes? ”), lentificação psicomotora (“Você sente que está mais lento quando pensa, planeja atividades ou resolve problemas? ”) e falhas de atenção (“Você tem dificuldades para prestar atenção, por ex., para conversar, ler um jornal ou assistir a um filme?”), caso as queixas não sejam espontâneas no atendimento. As perguntas devem ser formuladas na primeira consulta, antes do início ou troca da TARV e depois, anualmente. Se pelo menos uma das respostas às perguntas acima for consistentemente afirmativa, recomenda-se continuar com outras avaliações ²².

O HDS foi analisado em quatro artigos. Essa escala foi desenvolvida em 1995 como um instrumento breve, mas sensível para identificar a demência associada ao HIV. A escala é composta por quatro testes de domínios cognitivos subcorticais (atenção, velocidade motora, construção e memória de trabalho). Com base em sua

pontuação ≤ 10 para identificar demência por HIV obteve-se sensibilidade de 80%, especificidade de 91% e valor preditivo positivo de 78%¹¹⁹. Os estudos que analisaram o HDS^{98,100,104,108}, na sua maioria, concluíram que a escala pode ser útil para o rastreio do HAND na sua forma grave, HAD, o que vai de encontro com a literatura. No estudo de Simioni et al⁹⁸ a análise de sensibilidade do HDS revelou que um ponto de corte de 14 pontos ou menos foi associado a uma boa sensibilidade e um bom valor preditivo para detectar HAND, apesar de uma especificidade um pouco diminuída; esse ponto de corte foi capaz de detectar formas leves de HAND.

Outras ferramentas citadas nos artigos foram MoCA e MMSE. O MoCA foi analisado em quatro estudos. É uma ferramenta de triagem cognitiva breve com alta sensibilidade e especificidade para detectar o comprometimento cognitivo leve em idosos. Apresentou excelente sensibilidade na identificação de Comprometimento cognitivo leve e Doença de Alzheimer (90% e 100%, respectivamente). A versão final do MoCA (disponível em www.mocatest.org) é um teste de uma página de 30 pontos administrado em 10 minutos. Os detalhes sobre os itens específicos do MoCA são os seguintes. A tarefa de recordação de memória de curto prazo (5 pontos) envolve duas tentativas de aprendizado de cinco substantivos e evocação tardia após aproximadamente 5 minutos. As habilidades viso espaciais são avaliadas usando uma tarefa de desenho de relógio (3 pontos) e uma cópia tridimensional do cubo (1 ponto). Vários aspectos das funções executivas são avaliados usando uma tarefa de alternância adaptada da tarefa *Trail Making B* (1 ponto), uma tarefa de fluência fonêmica (1 ponto) e uma tarefa de abstração verbal de dois itens (2 pontos). Atenção, concentração e memória de trabalho são avaliadas usando uma tarefa de atenção sustentada (detecção de alvo usando toque; 1 ponto), uma tarefa de subtração serial (3 pontos) e dígitos para frente e para trás (1 ponto cada). A linguagem é avaliada por meio de uma tarefa de nomeação de confronto de três itens com animais de baixa familiaridade (leão, camelo, rinoceronte; 3 pontos), repetição de duas frases sintaticamente complexas (2 pontos) e a tarefa de fluência acima mencionada. Por fim, avalia-se a orientação ao tempo e ao lugar (6 pontos)¹²⁰.

Já o MMSE foi analisado em três estudos^{97, 105, 111} e em nenhum deles mostrou boa sensibilidade para o rastreio do HAND. O MMSE é constituído de duas partes, uma que abrange orientação, memória e atenção, com pontuação máxima de 21 pontos e, outra que aborda habilidades específicas como nomear e compreender, com pontuação máxima de 9 pontos, totalizando um escore de 30 pontos¹²¹. Os valores

mais altos do escore indicam maior desempenho cognitivo. Aborda questões referentes à memória recente e registro da memória imediata, orientação temporal e espacial, atenção e cálculo e linguagem - afasia, apraxia e habilidade construcional. O MMSE foi projetado para triagem de demências corticais em idosos, como a doença de Alzheimer e não parece uma boa opção para rastrear o HAND ^{56,122}. Oshinaike et al ¹²³ compararam o MMSE com a IHDS na avaliação da função cognitiva em PVHIV em uso de TARV e mostraram que a IHDS detectou um maior número de pacientes com HAND, encorajando o uso da IHDS como um instrumento de triagem em cenário clínico.

É importante enfatizar que houve diferentes pontos de cortes da mesma ferramenta entre os estudos, o que dificulta uma análise comparativa, como também, o teste neuropsicológico dito como padrão ouro, foi realizado com números de domínios diferentes entre os estudos, o que pode influenciar nas análises de sensibilidade e especificidade das ferramentas. Entretanto, essas informações também reforçam que as ferramentas, assim como a bateria neuropsicológica, demandam pontos de corte e outras características próprias para cada população. Essas diferenciações, em nossa revisão sistemática, ficaram bem claras nos estudos realizados na África e na África do Sul, uma vez que são países com uma baixa cobertura das TARV, com nível de educação forma baixo; nesses países a ocorrência de HAD ainda é alta, e por isso a maioria dos estudos buscaram maior sensibilidade para esse estágio mais grave do HAND^{99,107,110,112}.

Não existe um consenso sobre qual ferramenta de triagem do HAND é mais útil. Embora a boa prática sugira que todas as PVHIV devam ser rastreados para HAND o mais cedo possível usando uma ferramenta de triagem sensível, algumas das ferramentas de triagem mais amplamente disponíveis têm limitações, particularmente em sua capacidade de detectar formas mais leves do HAND. Outros testes requerem o envolvimento de um especialista, especialmente para pontuação e interpretação. Em resumo, não existe um teste padrão, validado e fácil de realizar para triagem de distúrbios neurocognitivos menores aplicável em todos os pacientes infectados pelo HIV. O HDS com ponto de corte modificado de 14 pontos (em oposição ao corte clássico de 10 pontos) é útil para identificar as pessoas com HAD, mas esta escala e outras, ainda são limitadas em sua capacidade de detectar ANI e MND ¹²⁴.

Não há dados sobre as ferramentas apropriadas de monitoramento para revisar o desempenho neurocognitivo em pacientes que foram diagnosticados com HAND;

embora o acesso à avaliação completa do teste neuropsicológico seja apropriado em alguns grupos de pacientes, continua sendo uma opção que não é amplamente acessível. Ferramentas de monitoramento validadas para HAND são urgentemente necessárias. Nenhuma ferramenta única é adequada para uso em todos os ambientes de prática, e a escolha de uma ferramenta de triagem HAND depende de várias considerações, incluindo a disponibilidade de um clínico devidamente treinado para administrar e interpretar cada ferramenta; se o clínico deseja rastrear apenas HAD ou as formas mais leves de HAND; o custo financeiro e de tempo dos testes; e as características da população na qual a ferramenta será utilizada. O diagnóstico precoce é um passo crucial na identificação de pacientes de risco, bem como pacientes com necessidade de monitoramento mais frequente ou intervenções específicas, incluindo verificações de adesão à medicação ¹²⁴.

8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo mostraram que as ferramentas utilizadas para rastrear comprometimentos cognitivos relacionados ao HAND em PVHIV não apresentaram valores de sensibilidade e especificidade apropriados. Todavia, ficou demonstrado que as duas ferramentas que foram especificamente desenvolvidas para pessoas com HIV, foram as que apresentaram as melhores combinações entre sensibilidade e especificidade. Todavia, quando essas ferramentas são combinadas com outras de triagem rápida, ou mesmo com algum ou alguns testes específicos da bateria neuropsicológica ampla, os resultados podem ser melhores. Para todos os resultados encontrados, observou-se diferenças regionais que devem ser consideradas.

No contexto atual de comprometimento cognitivo leve associado com HIV, é evidente que ferramentas de triagem são essenciais para o rastreamento inicial por qualquer profissional da saúde, na perspectiva de melhorar os cuidados e a qualidade de vida das PVHIV. No âmbito das pesquisas, esse rastreamento pode determinar com menor risco de viés, os resultados de intervenções. Com isso, é necessário e urgente o desenvolvimento ou aprimoramento de ferramentas de rastreamento, pois pela praticidade, profissionais das diferentes áreas que trabalham com HIV poderiam se beneficiar e tornar as suas intervenções mais assertivas.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cullen BR, Greene WC. Functions of the auxiliary gene products of the human immunodeficiency virus type 1. *Virology* [Internet]. 1º de setembro de 1990 [citado 3 de abril de 2022];178(1):1–5. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/004268229090373Y>
2. Estatísticas [Internet]. UNAIDS Brasil. [citado 3 de abril de 2022]. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/>
3. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. [citado 3 de abril de 2022]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>
4. Wilson EMP, Sereti I. Immune restoration after antiretroviral therapy: the pitfalls of hasty or incomplete repairs. *Immunological Reviews* [Internet]. 2013 [citado 3 de abril de 2022];254(1):343–54. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imr.12064>
5. French MA, King MS, Tschampa JM, da Silva BA, Landay AL. Serum Immune Activation Markers Are Persistently Increased in Patients with HIV Infection after 6 Years of Antiretroviral Therapy despite Suppression of Viral Replication and Reconstitution of CD4+ T Cells. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 1º de outubro de 2009 [citado 3 de abril de 2022];200(8):1212–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/605890>
6. Hatano H, Delwart EL, Norris PJ, Lee TH, Neilands TB, Kelley CF, et al. Evidence of persistent low-level viremia in long-term HAART-suppressed, HIV-infected individuals. *AIDS*. 23 de outubro de 2010;24(16):2535–9.
7. Nasi M, Pinti M, De Biasi S, Gibellini L, Ferraro D, Mussini C, et al. Aging with HIV infection: a journey to the center of inflammAIDS, immunosenescence and neuroHIV. *Immunol Lett*. novembro de 2014;162(1 Pt B):329–33.

8. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol*. dezembro de 2013;11(12):877–83.
9. Gueler A, Moser A, Calmy A, Günthard HF, Bernasconi E, Furrer H, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS*. 28 de janeiro de 2017;31(3):427–36.
10. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med*. abril de 2017;18(4):256–66.
11. Fukui SM, Piggott DA, Erlandson KM. Inflammation Strikes Again: Frailty and HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. fevereiro de 2018;15(1):20–9.
12. Deng L, Zhang X, Gao Y, Turner D, Qian F, Lu H, et al. Association of HIV infection and cognitive impairment in older adults: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews* [Internet]. 1º de julho de 2021 [citado 3 de abril de 2022];68:101310. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156816372100057X>
13. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* [Internet]. 30 de outubro de 2007 [citado 3 de abril de 2022];69(18):1789–99. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/69/18/1789>
14. Christo PP, Greco DB, Aleixo AW, Livramento JA. HIV-1 RNA levels in cerebrospinal fluid and plasma and their correlation with opportunistic neurological diseases in a Brazilian AIDS reference hospital. *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. dezembro de 2005 [citado 3 de abril de 2022];63:907–13. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/anp/a/6Jft6RZ4HFD3dFvMrkwpyth/?lang=en>
15. Atluri VSR, Hidalgo M, Samikkannu T, Kurapati KRV, Jayant RD, Sagar V, et al. Effect of human immunodeficiency virus on blood-brain barrier integrity and function: an update. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:212.
16. McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Ann Neurol*. junho de

2010;67(6):699–714.

17. McArthur JC, Haughey N, Gartner S, Conant K, Pardo C, Nath A, et al. Human immunodeficiency virus-associated dementia: An evolving disease. *Journal of NeuroVirology* [Internet]. 1º de março de 2003 [citado 10 de maio de 2022];9(2):205–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13550280390194109>
18. Gannon P, Khan MZ, Kolson DL. Current understanding of HIV-associated neurocognitive disorders pathogenesis. *Current Opinion in Neurology* [Internet]. junho de 2011 [citado 3 de abril de 2022];24(3):275–83. Disponível em: https://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2011/06000/Current_understanding_of_HIV_associated.15.aspx
19. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev.* junho de 2009;19(2):152–68.
20. Dubé B, Benton T, Cruess DG, Evans DL. Neuropsychiatric manifestations of HIV infection and AIDS. *J Psychiatry Neurosci* [Internet]. julho de 2005 [citado 3 de abril de 2022];30(4):237–46. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1160559/>
21. Guerra CPP, Seidl EMF. Adesão em HIV/AIDS : estudo com adolescentes e seus cuidadores primários. *Adherence in HIV/AIDS : a study with adolescents and their primary caregivers* [Internet]. dezembro de 2010 [citado 3 de abril de 2022]; Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/27818>
22. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. [citado 10 de maio de 2022]. Última modificação: 24.12.2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
23. Arendt G, Hefter H, Elsing C, Strohmeyer G, Freund HJ. Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. *J Neurol.* outubro de 1990;237(6):362–8.

24. McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, Miller EN, Cohen BA, Becker JT, et al. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*. novembro de 1993;43(11):2245–52.
25. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol*. junho de 1986;19(6):517–24.
26. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol*. outubro de 1983;14(4):403–18.
27. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. [citado 10 de maio de 2022]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pos-exposicao-pep-de-risco>
28. Tsegaw M, Andargie G, Alem G, Tareke M. Screening HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) among HIV positive patients attending antiretroviral therapy in South Wollo, Ethiopia. *Journal of Psychiatric Research* [Internet]. 1º de fevereiro de 2017 [citado 4 de abril de 2022];85:37–41. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395616305374>
29. Thaler NS, Sayegh P, Kim MS, Castellon SA, Hinkin CH. Interactive Effects of Neurocognitive Impairment and Substance Use on Antiretroviral Non-adherence in HIV Disease. *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. março de 2015 [citado 4 de abril de 2022];30(2):114–21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402335/>
30. Gascon MR, Lima M, Cheutchuk PM, Oliveira EA, de Oliveira GS, Gualqui F, et al. High prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in São Paulo City, Brazil. 2021;57:7.
31. McArthur JC. HIV dementia: an evolving disease. *Journal of Neuroimmunology* [Internet]. 1º de dezembro de 2004 [citado 4 de abril de 2022];157(1):3–10. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165572804003273>

32. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 7 de dezembro de 2010;75(23):2087–96.
33. Cysique LA, Heaton RK, Kamminga J, Lane T, Gates TM, Moore DM, et al. HIV-associated neurocognitive disorder in Australia: a case of a high-functioning and optimally treated cohort and implications for international neuroHIV research. *J Neurovirol* [Internet]. 1º de junho de 2014 [citado 4 de abril de 2022];20(3):258–68. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13365-014-0242-x>
34. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Prats A, Negredo E, Garolera M, et al. Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients. *AIDS Research and Human Retroviruses* [Internet]. outubro de 2008 [citado 4 de abril de 2022];24(10):1301–7. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/aid.2007.0310>
35. Sacktor N, Skolasky RL, Cox C, Selnes O, Becker JT, Cohen B, et al. Longitudinal psychomotor speed performance in human immunodeficiency virus-seropositive individuals: impact of age and serostatus. *J Neurovirol*. outubro de 2010;16(5):335–41
36. Cysique LA, Waters EK, Brew BJ. Central nervous system antiretroviral efficacy in HIV infection: a qualitative and quantitative review and implications for future research. *BMC Neurol*. 22 de novembro de 2011;11:148.
37. Eggers C, Arendt G, Hahn K, Husstedt IW, Maschke M, Neuen-Jacob E, et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol* [Internet]. 1º de agosto de 2017 [citado 4 de abril de 2022];264(8):1715–27. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8503-2>
38. Wright EJ, Nunn M, Joseph J, Robertson K, Lal L, Brew BJ. NeuroAIDS in the Asia Pacific Region. *J Neurovirol*. novembro de 2008;14(6):465–73.
39. 2021 UNAIDS Global AIDS Update — Confronting inequalities — Lessons for pandemic responses from 40 years of AIDS | UNAIDS [Internet]. [citado 4 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021-global-aids->

update

40. Coatsworth AM, Scheidell JD, Wohl DA, Whitehead NE, Golin CE, Judon-Monk S, et al. HIV-Related Sexual Risk among African American Men Preceding Incarceration: Associations with Support from Significant Others, Family, and Friends. *J Urban Health* [Internet]. 1º de fevereiro de 2017 [citado 4 de abril de 2022];94(1):136–48. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11524-016-0120-3>
41. Vassallo M, Mercié P, Cottalorda J, Ticchioni M, Dellamonica P. The role of lipopolysaccharide as a marker of immune activation in HIV-1 infected patients: a systematic literature review. *Virology Journal* [Internet]. 27 de agosto de 2012 [citado 4 de abril de 2022];9(1):174. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-174>
42. Cysique LA, Dermody N, Carr A, Brew BJ, Teesson M. The role of depression chronicity and recurrence on neurocognitive dysfunctions in HIV-infected adults. *J Neurovirol.* fevereiro de 2016;22(1):56–65.
43. Heaton RK, Grant I, Butters N, White DA, Kirson D, Atkinson JH, et al. The HNRC 500--neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV Neurobehavioral Research Center. *J Int Neuropsychol Soc.* maio de 1995;1(3):231–51.
44. Bornstein RA, Nasrallah HA, Para MF, Whitacre CC, Rosenberger P, Fass RJ. Neuropsychological performance in symptomatic and asymptomatic HIV infection. *AIDS.* abril de 1993;7(4):519–24.
45. Atenção em Saúde Mental nos Serviços Especializados em DST/Aids - 2012 | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. [citado 4 de abril de 2022]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2012/atencao-em-saude-mental-nos-servicos-especializados-em-dstaid-2012>
46. Lima MCC. Prevalência de alterações neurocognitivas associadas ao HIV em uma coorte aderente ao antirretroviral em um hospital geral na cidade de São Paulo [Internet] [Mestrado em Dermatologia]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2018 [citado 4 de abril de 2022]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5133/tde-03012018-115244/>

47. Gascón MRP, Vidal JE, Mazzaro YM, Smid J, Marcusso RMN, Capitão CG, et al. Neuropsychological Assessment of 412 HIV-Infected Individuals in São Paulo, Brazil. *AIDS Patient Care and STDs* [Internet]. janeiro de 2018 [citado 4 de abril de 2022];32(1):1–8. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/apc.2017.0202>
48. Oliveira JF de, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Guimarães MDC, Oliveira RC. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. abril de 2006 [citado 4 de abril de 2022];39:146–51. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rsbmt/a/d457jPn8C9Sr5dtKThj4Qty/?lang=en>
49. Fernandes Filho SMM, de Melo HRL. Frequency and risk factors for HIV-associated neurocognitive disorder and depression in older individuals with HIV in northeastern Brazil. *Int Psychogeriatr*. outubro de 2012;24(10):1648–55.
50. Troncoso FT. Estudo da prevalência de alterações neurocognitivas e transtorno depressivo em população soropositiva para HIV em Marília [dissertação]. Marília (SP): Faculdade de Medicina de Marília; 2013. Disponível em: https://www.famema.br/ensino/mestrado_acade/dissertacoes/Troncoso%20FT.%20Estudo%20da%20preval%C3%Aancia%20de%20altera%C3%A7%C3%B5es%20neurocognitivas%20e%20transtorno.pdf
51. Gawron N, Choiński M, Szymańska-Kotwica B, Pluta A, Sobańska M, Egbert AR, et al. Effects of age, HIV, and HIV-associated clinical factors on neuropsychological functioning and brain regional volume in HIV+ patients on effective treatment. *J Neurovirol* [Internet]. 1º de fevereiro de 2019 [citado 4 de abril de 2022];25(1):9–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0679-4>
52. UNAIDS data 2018 [Internet]. [citado 10 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/unaids-data-2018>
53. Nightingale S, Winston A, Letendre S, Michael BD, McArthur JC, Khoo S, et al. Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. *Lancet Neurol*. novembro de 2014;13(11):1139–51.
54. Almeida SM de, Letendre S, Ellis R. Human immunodeficiency virus and the central nervous system. *Braz J Infect Dis* [Internet]. fevereiro de 2006 [citado

- 4 de abril de 2022];10:41–50. Disponível em:
<http://www.scielo.br/j/bjid/a/8RtVnFJ4Qb4CNnRY7KHWv4v/abstract/?lang=en>
55. Bustamante SEZ, Bottino CMC, Lopes MA, Azevedo D, Hototian SR, Litvoc J, et al. Instrumentos combinados na avaliação de demência em idosos: resultados preliminares. *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. setembro de 2003 [citado 4 de abril de 2022];61:601–6. Disponível em:
<http://www.scielo.br/j/anp/a/87fCKbH4cpPhBgMFXdFbhhh/?lang=pt>
56. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*. 2 de setembro de 2005;19(13):1367–74.
57. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res*. 2017;179:223-244.
doi:10.1016/j.trsl.2016.10.002
58. Moore K, Hughes CF, Ward M, Hoey L, McNulty H. Diet, nutrition and the ageing brain: current evidence and new directions. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(2):152-163. doi:10.1017/S0029665117004177
59. Cilliers K, Muller CJF. Effect of Human Immunodeficiency Virus on Trace Elements in the Brain. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(1):41-52.
doi:10.1007/s12011-020-02129-4
60. McArthur JC. HIV dementia: an evolving disease. *J Neuroimmunol*. 2004;157(1-2):3-10. doi:10.1016/j.jneuroim.2004.08.042
61. Pereira RA, Koifman S. Associação entre fatores da dieta e tumores de cérebro em adultos: uma revisão da literatura. *Cadernos de saúde pública* [Internet]. 1o de dezembro de 2001 [citado 30 de outubro de 2022]; Disponível em: <https://www.scienceopen.com/document?vid=62708f8f-1879-4f71-99bf-5944775b6cc4>
62. de Almeida SM, Letendre S, Ellis R. Human immunodeficiency virus and the central nervous system. *Braz J Infect Dis*. 2006;10(1):41-50.

doi:10.1590/s1413-86702006000100009

63. Valcour V, Sithinamsuwan P, Letendre S, Ances B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011;8(1):54-61. doi:10.1007/s11904-010-0070-4
64. Joska JA, Fincham DS, Stein DJ, Paul RH, Seedat S. Clinical correlates of HIV-associated neurocognitive disorders in South Africa. *AIDS Behav.* 2010;14(2):371-378. doi:10.1007/s10461-009-9538-x
65. Ribeiro SML, Malmstrom TK, Morley JE, Miller DK. Fruit and vegetable intake, physical activity, and depressive symptoms in the African American Health (AAH) study. *J Affect Disord.* 1o de outubro de 2017;220:31–7.
66. Bastos AA, Nogueira LR, Neto JV, Fisberg RM, Yannakoulia M, Ribeiro SML. Association between the adherence to the Mediterranean dietary pattern and common mental disorders among community-dwelling elders: 2015 Health Survey of São Paulo, SP, Brazil. *J Affect Disord.* 15 de março de 2020;265:389–94.
67. World Health Organization. Nutrient requirements for people living with HIV/AIDS: report of a technical consultation, 13-15 May 2003, Geneva [Internet]. World Health Organization; 2004 [citado 22 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42853>
68. Pereira MD, Teixeira N do SCC de A, Oliveira IKF, Lima CHR, Paiva A de A. Esquema terapêutico e consumo alimentar em pessoas vivendo com HIV/Aids. *ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION* [Internet]. 3 de outubro de 2019 [citado 22 de outubro de 2022];8(7). Disponível em: <https://www.archhealthinvestigation.com.br/ArcHI/article/view/4625>
69. Pinto AF, Kauffmann LK de O, Penha HP da S, Rodrigues ELJ, Miranda R de NA, Guterres A da S, et al. Estado nutricional e alterações gastrointestinais de pacientes hospitalizados com HIV/aids no Hospital Universitário João de Barros Barreto em Belém, Estado do Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde* [Internet]. dezembro de 2016 [citado 22 de outubro de 2022];7(4):47–52. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2176-62232016000400006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

70. Gibson R. Principles of Nutritional assessment. 2 nd ed., Oxford University Press, 2005
71. Ribeiro SML, Melo CM, Tirapegui J. Avaliação Nutricional: teoria e prática. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
72. Cysique LA, Moffat K, Moore DM, Lane TA, Davies NWS, Carr A, et al. HIV, Vascular and Aging Injuries in the Brain of Clinically Stable HIV-Infected Adults: A 1H MRS Study. PLOS ONE [Internet]. 19 de abril de 2013 [citado 22 de outubro de 2022];8(4):e61738. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0061738>
73. McCutchan JA, Marquie-Beck JA, FitzSimons CA, Letendre SL, Ellis RJ, Heaton RK, et al. Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive disorder. Neurology [Internet]. 14 de fevereiro de 2012 [citado 22 de outubro de 2022];78(7):485–92. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3280051/>
74. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, Haughey N, Slusher B, Pletnikov M, et al. Erratum: HIV-associated neurocognitive disorder — pathogenesis and prospects for treatment. Nat Rev Neurol [Internet]. maio de 2016 [citado 22 de outubro de 2022];12(5):309–309. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2016.53>
75. Valcour VG, Shikuma CM, Shiramizu BT, et al. Diabetes, insulin resistance, and dementia among HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;38(1):31-36. doi:10.1097/00126334-200501010-00006
76. Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. Nat Rev Neurosci. 2008;9(7):568-578. doi:10.1038/nrn2421
77. Su KP, Matsuoka Y, Pae CU. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Prevention of Mood and Anxiety Disorders. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2015;13(2):129-137. doi:10.9758/cpn.2015.13.2.129
78. Araújo JR, Martel F, Borges N, Araújo JM, Keating E. Folates and aging: Role in mild cognitive impairment, dementia and depression. Ageing Res Rev. 2015;22:9-19. doi:10.1016/j.arr.2015.04.005

79. Fazeli PL, Woods SP, Heaton RK, Umlauf A, Gouaux B, Rosario D, et al. An Active Lifestyle is Associated with Better Neurocognitive Functioning in Adults Living with HIV-infection. *J Neurovirol* [Internet]. junho de 2014 [citado 22 de outubro de 2022];20(3):233–42. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4040153/>
80. Haddow LJ, Laverick R, Daskalopoulou M, McDonnell J, Lampe FC, Gilson R, et al. Multicenter European Prevalence Study of Neurocognitive Impairment and Associated Factors in HIV Positive Patients. *AIDS Behav* [Internet]. 2018 [citado 22 de outubro de 2022];22(5):1573–83. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902513/>
81. Pérez Sartori G, Iglesias Domínguez C, Feuerstein Rodríguez VG, Dansilio S, Medina Presentado JC. Transtornos neurocognitivos em pacientes VIH positivos. Dados preliminares de uma coorte prospectiva uruguaia. *Revista Médica del Uruguay* [Internet]. setembro de 2019 [citado 22 de outubro de 2022];35(3):5–30. Disponível em: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-03902019000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
82. Rower HB, Ren da Fontoura D. Nutrição, cognição e emoção: bases e instrumentos neuropsicológicos para nutricionistas. *SaudColetiv (Barueri)* [Internet]. 29º de setembro de 2020 [citado 30º de outubro de 2022];10(56):3056-79. Disponível em: <https://revistas.mpmcomunicacao.com.br/index.php/saudecoletiva/article/view/892>
83. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* [Internet]. 21 de julho de 2009 [citado 5 de abril de 2022];339:b2700. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b2700>
84. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery* [Internet]. 1º de janeiro de 2010 [citado 5 de abril de 2022];8(5):336–41. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919110000403>
85. Donato H, Donato M. Stages for Undertaking a Systematic Review. *Acta*

- Médica Portuguesa [Internet]. 29 de março de 2019 [citado 5 de abril de 2022];32(3):227–35. Disponível em:
<https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1923>
86. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 29 de março de 2021 [citado 5 de abril de 2022];372:n160. Disponível em:
<https://www.bmj.com/content/372/bmj.n160>
87. Akobeng A. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child* [Internet]. agosto de 2005 [citado 5 de abril de 2022];90(8):837–40. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1720507/>
88. Bernardo WM, Nobre MRC, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências: parte II - buscando as Evidências em Fontes de Informação. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. dezembro de 2004 [citado 5 de abril de 2022];44:403–9. Disponível em:
<http://www.scielo.br/j/rbr/a/p3kYDSB6g3xW8jVYTdG9CQP/?lang=pt>
89. Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-Am Enfermagem* [Internet]. junho de 2007 [citado 5 de abril de 2022];15:508–11. Disponível em:
<http://www.scielo.br/j/rlae/a/CfKNnz8mvSqVjZ37Z77pFsy/?lang=en>
90. Hulley SB, organizador. *Designing clinical research*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 367 p.
91. Alves B/ O/ OM. DeCS – Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponível em: <https://decs.bvsalud.org/>
92. Medical Subject Headings - Home Page [Internet]. U.S. National Library of Medicine; [citado 5 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>
93. Chan OY. LibGuides: Embase (English): Emtree [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponível em: <https://libguides.ru.nl/EmbaseEN/Emtree>

94. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* [Internet]. 5 de dezembro de 2016 [citado 5 de abril de 2022];5(1):210. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
95. Souza MT de, Silva MD da, Carvalho R de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. março de 2010 [citado 5 de abril de 2022];8:102–6. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/abstract/?lang=pt>
96. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 18 de outubro de 2011;155(8):529–36.
97. Whiting, P., Rutjes, A. W., Reitsma, J. B., Bossuyt, P. M., & Kleijnen, J. (2003). The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC medical research methodology*, 3, 25. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-25>.
98. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *Aids*. 2010;24(9):1243–50.
99. Joska JA, Westgarth-Taylor J, Hoare J, Thomas KGF, Paul R, Myer L, et al. Validity of the international HIV dementia scale in South Africa. *AIDS Patient Care and STDs*. 2011;25(2):95–101.
100. Sakamoto M, Marcotte TD, Umlauf A, Franklin D Jr, Heaton RK, Ellis RJ, Letendre S, Alexander T, McCutchan JA, Morgan EE, Woods SP, Collier AC, Marra CM, Clifford DB, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson D, Grant I; CHARTER Group. Concurrent classification accuracy of the HIV dementia scale for HIV-associated neurocognitive disorders in the CHARTER Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Jan 1;62(1):36-42. doi: 10.1097/QAI.0b013e318278ffa4. PMID: 23111573; PMCID: PMC3529802.
101. Chalermchai T, Valcour V, Sithinamsuwan P, Pinyakorn S, Clifford D, Paul RH, et al. Trail Making Test A improves performance characteristics of the International HIV Dementia Scale to identify symptomatic HAND. *Journal of*

NeuroVirology. 2013;19(2):137–43.

102. Rodrigues RA, Oliveira RL, Grinsztejn B, Silva MTT, Rodrigues RA, Oliveira RL, et al. Validity of the International HIV Dementia Scale in Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [Internet]. 2013;71(6):376–9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-282X2013000600376&lng=en&nrm=iso&tIng=en
103. Ku NS, Lee Y, Ahn JY, Song JE, Kim MH, Kim SB, et al. HIV-associated neurocognitive disorder in HIV-infected Koreans: The Korean NeuroAIDS Project. *HIV Medicine*. 2014;15(8):470–7.
104. Janssen MAM, Bosch M, Koopmans PP, Kessels RPC. Validity of the Montreal Cognitive Assessment and the HIV Dementia Scale in the assessment of cognitive impairment in HIV-1 infected patients. *Journal of NeuroVirology*. 2015;21(4):383–90.
105. Milanini B, Ciccarelli N, Fabbiani M, Baldonero E, Limiti S, Gagliardini R, et al. Neuropsychological screening tools in Italian HIV+ patients: a comparison of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini Mental State Examination (MMSE). *Clinical Neuropsychologist* [Internet]. 2016;30:1457–68. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/13854046.2016.1183048>
106. Van Den Dries LWJ, Wagener MN, Jiskoot LC, Visser M, Robertson KR, Adriani KS, et al. Neurocognitive Impairment in a Chronically Well-Suppressed HIV-Infected Population: The Dutch TREVI Cohort Study. *AIDS Patient Care and STDs*. 2017;31(8):329–34.
107. Gouse H, Casson-Crook M, Decloedt EH, Joska JA, Thomas KGF. Adding a brief self-report cognitive tool to the IHDS improves effectiveness of identifying patients with HIV-associated dementia in South Africa. *Journal of NeuroVirology*. 2017;23(5):686–95.
108. López E, Steiner AJ, Smith K, Thaler NS, Hardy DJ, Levine AJ, et al. Diagnostic utility of the HIV dementia scale and the international HIV dementia scale in screening for HIV-associated neurocognitive disorders among Spanish-speaking adults. *Applied neuropsychology Adult* [Internet]. 2017;24(6):512–21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938065/>

109. de Almeida SM, Kamat R, Cherner M, Umlauf A, Ribeiro CE, de Pereira AP, et al. Improving detection of HIV-associated cognitive impairment: Comparison of the International HIV Dementia Scale and a Brief Screening Battery. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* [Internet]. 2017;74(3):332–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5303132/>
110. Hakkers CS, Beunders AJM, Ensing MHM, Barth RE, Boelema S, Devillé WLJ, et al. The Montreal Cognitive Assessment–Basic (MoCA-B) is not a reliable screening tool for cognitive decline in HIV patients receiving combination antiretroviral therapy in rural South Africa. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;67:36–40.
111. Kami-Onaga K, Tateyama M, Kinjo T, Parrott G, Tominaga D, Takahashi-Nakazato A, et al. Comparison of two screening tests for HIV-associated neurocognitive disorder suspected Japanese patients with respect to cART usage. *PLoS ONE*. 2018;13(6):1–13.
112. Molinaro M, Sacktor N, Nakigozi G, Anok A, Batte J, Kisakye A, et al. Utility of the International HIV Dementia Scale for HIV-Associated Neurocognitive Disorder. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2020;83(3):278–83.
113. Duplantier SC, Gardner CD. A Critical Review of the Study of Neuroprotective Diets to Reduce Cognitive Decline. *Nutrients* [Internet]. 30 de junho de 2021 [citado 11 de julho de 2022];13(7):2264. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8308213/>
114. Blake H, McKinney M, Treece K, Lee E, Lincoln NB. An evaluation of screening measures for cognitive impairment after stroke. *Age Ageing*. novembro de 2002;31(6):451–6.
115. Phillips NJ, Thomas KGF, Myer L, Sacktor N, Zar HJ, Stein DJ, et al. Screening for HIV-associated neurocognitive disorders in perinatally infected adolescents: youth-International HIV Dementia Scale validation. *AIDS*. 1º de abril de 2019;33(5):815–24.
116. Dang C, Wei B, Long J, Zhou M, Han X, Zhao T. Validity of the International HIV Dementia Scale as assessed in a socioeconomically underdeveloped

- region of Southern China: assessing the influence of educational attainment. *Int J Infect Dis.* abril de 2015;33:56–61.
117. Fellows RP, Dahmen J, Cook D, Schmitter-Edgecombe M. Multicomponent analysis of a digital Trail Making Test. *Clinical Neuropsychologist.* 2017;31(1):154–67.
118. European AIDS Clinical Society Guidelines Clinical Management and Treatment of HIV infected adults in Europe. Version 10.0. Disponível em: [guidelines-10.0-portuguese.pdf](https://www.eacsociety.org/guidelines-10.0-portuguese.pdf) (eacsociety.org). Acesso em: 11 de julho 2022.
119. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV Dementia Scale: A Rapid Screening Test. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* [Internet]. 1º de março de 1995 [citado 11 de julho de 2022];8(3):273–8. Disponível em: https://journals.lww.com/jaids/Abstract/1995/03010/HIV_Dementia_Scale__A_Rapid_Screening_Test.8.aspx
120. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* [Internet]. 2005 [citado 11 de julho de 2022];53(4):695–9. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
121. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* [Internet]. 1º de novembro de 1975 [citado 11 de julho de 2022];12(3):189–98. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022395675900266>
122. Valcour VG. Evaluating cognitive impairment in the clinical setting: practical screening and assessment tools. *Top Antivir Med.* dezembro de 2011;19(5):175–80.
123. Oshinaike OO, Akinbami AA, Ojo OO, Ojini IF, Okubadejo UN, Danesi AM. Comparison of the Minimental State Examination Scale and the International HIV Dementia Scale in Assessing Cognitive Function in Nigerian HIV Patients on Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Treat.* 2012;2012:581531.

124. Antinori A, Arendt G, Grant I, Letendre S, Chair, Muñoz-Moreno JA, et al. Assessment, Diagnosis, and Treatment of HIV-Associated Neurocognitive Disorder: A Consensus Report of the Mind Exchange Program. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1º de abril de 2013 [citado 11 de julho de 2022];56(7):1004–17. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3657494/>

APÊNDICE 1

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ARTIGOS

<p>1. Identificação (número do artigo):</p> <p>O artigo contempla pelo menos uma ferramenta breve de rastreio cognitivo e sugeriu ou encaminhou para bateria neuropsicológica? () sim () não</p> <p>Utilizou ou mencionou os critérios de classificação do HAND (publicação de Antinori)? () sim () não (O estudo pode não ter a classificação do HAND, mas propõe que seja realizada a bateria neuropsicológica, ele deve ser incluído)</p> <p>Motivo da exclusão:</p>	
Referência completa (Vancouver):	
Fator de impacto () não () sim. Qual? _____	
País da revista:	
Idioma: () português () inglês () espanhol	
Instituição sede do estudo (nome, cidade e país) e País ou região da população de estudo:	
<p>Tipo estudo</p> <p>() Epidemiológico transversal () Epidemiológico coorte () Epidemiológico caso-controle () Clínico () Estudo de caso</p> <p>() Revisão da literatura () outros. Qual?</p>	
2. Objetivo ou questão de investigação:	
3. Justificativa do estudo:	
4. População de estudo:	<p>Seleção:</p> <p>() randomizada</p> <p>() conveniência</p>

	<p>() outros.</p> <p>Justificar _____</p> <p>Tamanho da amostra: Início Fim</p> <p>Características:</p> <p>Faixa etária:</p> <p>Sexo (%): () Masculino () Feminino</p> <p>Etnia:</p> <p>Escolaridade:</p> <p>Mencionou o esquema de TARV? () sim () não</p> <p>Se sim, qual (detalhar os grupos de drogas)?</p> <p>Mencionou o tempo de uso da TARV?</p> <p>O estudo exclui outras possíveis causas de demência? Doenças psíquicas ou neurológica.</p> <p>Amostra incluiu pessoas com o uso e abuso de drogas lícitas ou ilícitas?</p>
5. Métodos	<p>Qual(is) ferramenta(s) de triagem breve para o rastreio cognitivo foi (foram) utilizada (s): _____</p> <p>O estudo utilizou no momento do rastreio alguma ferramenta para avaliação das atividades instrumentais de vida diária? () sim () não.</p> <p>Se sim, qual(is)? _____</p>
6. Resultados	<p>Classificação do Hand em %:</p> <p>ANI ()</p> <p>MND ()</p> <p>HAD ()</p> <p>Ausência de manifestação de HAND ()</p> <p>Classificação conforme faixa etária (detalhar):</p> <p>Classificação conforme Sexo (detalhar):</p> <p>Classificação conforme etnia (detalhar):</p>

	Análise estatística para validação da ferramenta? () não () sim. Especificidade e Sensibilidade? () não () sim. Valores?
7. Discussão	Os autores consideraram a(s) ferramenta(s) apropriadas para o rastreamento do HAND () sim () não. Motivo: Houve alguma recomendação com relação a periodicidade do rastreamento? () não () sim. Qual? Estabelece ou propõe algum tipo de protocolo para rastreamento? () não () sim. Qual? Quais foram os pontos fortes e pontos fracos relatados pelos autores?
8. Conclusão	# Identificar se a conclusão trouxe informações relevantes para nossa pergunta de pesquisa.
9. Outras informações	

CURRÍCULO LATTES

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3806319972579177>



Ligia Alvarenga Inácio

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3806319972579177>
 ID Lattes: **3806319972579177**
 Última atualização do currículo em 25/07/2022

Nutricionista, aluna de mestrado em Ciências pela Faculdade de Saúde Pública (FSP-USP), na área de nutrição em saúde pública. Docente do curso de nutrição no Senac SP. Consultora na área de segurança dos alimentos. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Ligia Alvarenga Inácio
Nome em citações bibliográficas	INÁCIO, L. A.
Lattes ID	http://lattes.cnpq.br/3806319972579177
Orcid ID	https://orcid.org/0000-0002-1209-8338

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2019	Mestrado em andamento em Nutrição e Saúde Pública. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Fundamentos de rastreio do comprometimento Neurocognitivo associado ao HIV: Qual a melhor escolha para o nutricionista? Uma revisão sistemática. Orientador: Sandra Maria Ribeiro. Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil. Palavras-chave: HIV; Cognição; Terapia antiretroviral; Avaliação multiprofissional. Grande área: Ciências da Saúde
2016 - 2017	Especialização em Programação Especial de Formação Pedagógica. (Carga Horária: 360h). Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza, CEETEPS, Brasil. Título: sem monografia.
2009 - 2010	Especialização em Docência Superior. (Carga Horária: 420h). Universidade Gama Filho, UGF, Brasil. Título: A importância do conhecimento pedagógico para professores de Nutrição do ensino superior.
2006 - 2007	Especialização em Obesidade e emagrecimento. (Carga Horária: 380h). Universidade Gama Filho, UGF, Brasil. Título: Leite Materno na Prevenção da Obesidade Infantil. Orientador: Francisco Navarro.
2015 - 2015	Aperfeiçoamento em Nutrição para praticantes de atividade física. (Carga Horária: 8h). Centro Universitário Senac, SENAC/SP, Brasil. Título: Nutrição para praticantes de atividade física. Ano de finalização: 2015.
2014 - 2014	Aperfeiçoamento em Auditor Interno ISO 9001:2008. (Carga Horária: 36h). SENAI - Departamento Regional de São Paulo, SENAI/DR/SP, Brasil. Título: Auditor Interno ISO 9001:2008. Ano de finalização: 2014.
2002 - 2005	Graduação em Nutrição. Universidade Bandeirante de São Paulo, UNIBAN, Brasil. Título: Obesidade na Infância.
2012 Interrompida	Curso Técnico/profissionalizante interrompido em 2013 em Técnico em química. Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza, CEETEPS, Brasil. Ano de interrupção: 2013
1997 - 2000	Curso Técnico/profissionalizante. Escola Técnica Carlos de Campos, ETE CARLOS DE CA, Brasil.

Formação Complementar

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/4793063003202322>



Sandra Maria Lima Ribeiro

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/4793063003202322>

ID Lattes: 4793063003202322

Última atualização do currículo em 17/07/2022

Possui graduação em Nutrição pela Universidade de São Paulo (1991), graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Santa Cecília (1985), mestrado em Ciências dos Alimentos pela Universidade de São Paulo (1994), doutorado em Nutrição Humana Aplicada pela Universidade de São Paulo (2002), e livre-docência pela Escola de Artes, Ciências e Humanidades da USP (2012). Realizou estágio de pós doutorado no Human Nutrition Research Center on Aging- Boston-MA-TUFTS University (2010-2011). Foi bolsista da Fundação Fulbright/CAPES na University of St. Louis- MO-USA (2014), onde exerceu a função de pesquisador visitante. Atualmente é professor associado da Escola de Artes, Ciências e Humanidades- USP e da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. É orientador nos programas de pós-graduação em Nutrição em Saúde Pública (conceito CAPES 6), e Gerontologia (conceito CAPES 3), ambos da USP. Tem experiência nos seguintes temas: avaliação nutricional, nutrição e atividade física, nutrição e envelhecimento. *(Texto informado pelo autor)*

Identificação

Nome	Sandra Maria Lima Ribeiro
Nome em citações bibliográficas	RIBEIRO, S. M. L.;RIBEIRO, Sandra Maria Lima;LIMA RIBEIRO, SANDRA MARIA;RIBEIRO, SANDRA M.L.;LIMA RIBEIRO, S.M.;LIMA RIBEIRO, S. M.
Lattes ID	http://lattes.cnpq.br/4793063003202322
Orcid ID	https://orcid.org/0000-0003-3150-516X

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Av. Prof. Arlindo Bettio Emelino Matarazzo 03828-000 - São Paulo, SP - Brasil URL da Homepage: www.each.usp.br
------------------------------	---

Formação acadêmica/titulação

2000 - 2002	Doutorado em Nutrição Humana Aplicada. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Caracterização do estado nutricional de indivíduos ativos portadores de deficiência motora, Ano de obtenção: 2002. Orientador: Julio Orlando Trapegi Toledo. Palavras-chave: estado nutricional; Paraplegia; atividade física. Grande área: Ciências da Saúde Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição / Subárea: Avaliação Nutricional. Setores de atividade: Nutrição e Alimentação; Saúde Humana.
1992 - 1994	Mestrado em Ciências dos Alimentos (Conceito CAPES 7). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Relação entre proteína da dieta, atividade física e crescimento: estudo em ratos, Ano de Obtenção: 1994. Orientador: Prof. Assoc. Julio Orlando Trapegi Toledo. Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil. Palavras-chave: proteína; atividade física; crescimento. Grande área: Ciências da Saúde Setores de atividade: Nutrição e Alimentação.
1986 - 1986	Especialização em Lato Sensu Em Engenharia Sanitária. Universidade Santa Cecília, UNISANTA, Brasil.
1987 - 1991	Graduação em Nutrição. Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
1983 - 1985	Graduação em Ciências Biológicas. Universidade Santa Cecília, UNISANTA, Brasil.