



UFAM

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA - PPGIBA



**INFLUÊNCIA DOS FATORES IMUNOLÓGICOS CD4, CD8,
RAZÃO CD4/CD8 E VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS
NA NEUROCOGNIÇÃO DE PESSOAS VIVENDO COM HIV**

KRYS LAYANE GUIMARÃES DUARTE QUEIROZ

MANAUS

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA
BÁSICA E APLICADA

KRYS LAYANE GUIMARÃES DUARTE QUEIROZ

**INFLUÊNCIA DOS FATORES IMUNOLÓGICOS CD4, CD8,
RAZÃO CD4/CD8 E VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS
NA NEUROCOGNIÇÃO DE PESSOAS VIVENDO COM HIV**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, como requisito parcial e obrigatório para a obtenção do título de Mestre em Imunologia.

Orientador: Dr. Paulo Afonso Nogueira

Coorientador: Dr. Yury de Oliveira Chaves

MANAUS

2024

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Q3i Queiroz, Krys Layane Guimarães Duarte
Influência dos fatores imunológicos CD4, CD8, razão CD4/CD8 e
variáveis sociodemográficas na neurocognição de pessoas vivendo
com HIV / Krys Layane Guimarães Duarte Queiroz. 2024
91 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Paulo Afonso Nogueira
Coorientador: Yury de Oliveira Chaves
Dissertação (Mestrado em Imunologia Básica e Aplicada) -
Universidade Federal do Amazonas.

1. Hiv/Aids. 2. Hand. 3. Transtorno cognitivo. 4. Neuroinflamação.
I. Nogueira, Paulo Afonso. II. Universidade Federal do Amazonas
III. Título

Dedico a Deus e a minha amada família.

AGRADECIMENTOS

Ao relembrar o início dessa trajetória me passa um filme na mente, foram muitos os dias em que pensei em desistir, que tive crises de ansiedade, me questionando se eu realmente iria conseguir concluir, mas também tive grandes alegrias, momentos incríveis e inesquecíveis, e acima de tudo, muito orgulho de conseguir chegar até aqui e concluir mais uma das fases da minha vida.

Primeiramente agradeço a Deus por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste projeto, só ele sabe de todas as coisas pelas quais passei e pensei, que me guiou até aqui e me manteve em pé diante as dificuldades. Agradeço as pessoas que foram e sempre serão importantes na minha vida e a chave para tudo, a minha querida e amada avó, Cleonice Guimarães e a minha querida e amada mãe, Alessandra Duarte que desde sempre me deram todo o suporte em tudo na minha vida e principalmente no mestrado, que sempre me incentivaram com palavras a seguir meu caminho e nunca desistir dos meus objetivos por nada e nem por ninguém e com esses ensinamentos que consegui chegar até aqui, obrigada por tanto, vovó e mamãe.

Agradeço também ao meu querido avô, Sady Duarte, que sempre me apoiou com suas sábias palavras e ensinamentos, foi um grande amigo e ouvinte nessa jornada, chama minha atenção, mas sei que é para o meu bem e sei que uma de suas vontades era me ver mestra, e essa também é dedicada a você.

Quero agradecer também aos meus irmãos, Krystian e Kaio, as minhas tias Cleody e Keith que estão ao meu lado desde sempre, que acompanharam de perto as minhas dificuldades e noites em claro, vocês também fazem parte disso.

Agradeço imensamente ao meu orientador Paulo Afonso Nogueira e coorientado Yury Chaves por me permitir fazer parte deste projeto de pesquisa incrível e se dispor a me ajudar e me acolher em seu grupo.

Não posso deixar de agradecer as pessoas que sempre estiveram ao meu lado e sempre me incentivaram a crescer profissionalmente e por dedicarem parte do seu tempo a me ensinar na teoria e na prática, por sempre tirarem minhas dúvidas quando mais precisei e contribuírem com este trabalho para que sáísse como o planejado, graças a vocês finalizo essa etapa, Dr. Massanobu Takatani, Dra. Christiane Rodrigues, Dra. Lucineyde Chirano.

Agradeço também a Kassia Ribeiro e Thaíssy Xavier e a minha dupla de mestrado Rami Colares por sempre se dispor a me ajudar de todas as formas quando eu mais precisei.

E por último, mas não menos importante, agradeço a mim por não desistir, por ultrapassar meus limites, mesmo em meio as dificuldades que passei, mas eu consegui vencer mais essa etapa e estou orgulhosa do resultado de muito esforço e da profissional que estou me tornando e sei que sou capaz de ir muito mais além.

“São as nossas escolhas que revelam o que realmente somos, muito mais do que as nossas qualidades.”

Alvo Dumbledore e J. K. Rowling.

RESUMO

Com o desenvolvimento da terapia antirretroviral (TARV), o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) deixou de provocar uma doença mortal, para se tornar uma doença crônica. Apesar desses avanços, as pessoas vivendo com HIV e AIDS (PVHA) ainda enfrentam riscos maiores de comorbidades em comparação com a população geral, pois a cronicidade envolve uma inflamação residual causado pela persistência viral devido ao grau de comprometimento ou deterioração do sistema imune. A entrada do HIV no Sistema Nervoso Central causa distúrbios metabólicos, envelhecimento precoce e principalmente distúrbio neurocognitivo associado ao HIV (HAND). O objetivo do estudo é avaliar o perfil clínico, epidemiológico e imunológico de PVH com distúrbios neurocognitivos associados ao HIV atendidos na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado em Manaus/AM. Trata-se de um estudo descritivo e longitudinal realizado no período de março/2023 a março/2024. Foram incluídos PVH na faixa etária igual ou superior 18 anos, de ambos os sexos, em uso regular de TARV, submetidos a avaliação neurológica, exames clínicos e laboratoriais. Participaram do estudo 70 PVH, distribuídos em três grupos: sem distúrbio neurocognitivo (Não-HAND), déficit assintomáticos e com distúrbio neurocognitivo leve ou demência leve a grave. O grupo com déficit leve a grave apresentou a menor renda ($p < 0,004$), assim como menor escolaridade ($p < 0,005$). Nossas observações indicam que idade avançada, gênero feminino, baixo nível educacional e renda limitada estão associados a um aumento de déficits cognitivos. Marcadores imunológicos, como baixos níveis de CD4 ($p < 0,023$) e CD8, com diminuição da razão CD4/CD8, foram associados ao comprometimento cognitivo, devido um possível esgotamento imunológico e um risco elevado de neuroinflamação. Sugere-se que pesquisas futuras incluam amostras maiores e abordagens longitudinais, objetivando intervenções que combinem estratégias imunológicas, psicossociais e comportamentais para melhorar o manejo dos efeitos neurocognitivos do HIV.

Palavras-chave: HIV/AIDS, HAND, Transtorno cognitivo, Neuroinflamação, Biomarcadores.

ABSTRACT

With the development of antiretroviral therapy (ART), the Human Immunodeficiency Virus (HIV) went from causing a deadly disease to becoming a chronic disease. Despite these advances, people living with HIV and AIDS (PLWHA) still face greater risks of comorbidities compared to the general population, as chronicity involves residual inflammation caused by viral persistence due to the degree of impairment or deterioration of the immune system. The entry of HIV into the Central Nervous System causes metabolic disorders, premature aging and mainly HIV-associated neurocognitive disorder (HAND). The goal of the study is to evaluate the clinical, epidemiological and immunological profile of PLWHA with neurocognitive disorders associated with HIV treated at Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado in Manaus/AM. This is a descriptive and longitudinal study that had been doing from January/2023 to January/2024. PLWHA aged 18 years or over, of both sexes, regularly using ART, undergoing neurological assessment, clinical and laboratory examinations were included. 70 PLWHA participated in the study, divided into three groups: without neurocognitive disorder (non-HAND), asymptomatic deficits and with mild neurocognitive disorder or mild to severe dementia. The same group with mild to severe deficits had the lowest income ($p < 0,004$), as well as the lowest level of education ($p < 0,005$). Our observations indicate that older age, female gender, low educational attainment, and limited income are associated with an increase in cognitive deficits. Immunological markers, such as low levels of CD4 ($p < 0,023$) and CD8, with a decrease in the CD4/CD8 ratio, were associated with cognitive impairment, due to possible immunological exhaustion and a high risk of neuroinflammation. It is suggested that future research includes larger samples and longitudinal approaches, aiming for interventions that combine immunological, psychosocial and behavioral strategies to improve the management of the neurocognitive effects of HIV.

Keywords: HIV/AIDS, HAND, Cognitive disorder, Neuroinflammation, Biomarkers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Taxa de detecção de AIDS (por 100.000 hab.).....	12
Figura 2 - Desenho esquemático da estrutura do HIV.....	13
Figura 3 - Evolução clínica da infecção pelo HIV.	15
Figura 4 – Representação do processo pelo qual o HIV invade o SNC.	19
Figura 5 - Classificação das categorias de HAND de acordo com o critério de Frascati.....	23
Figura 6 - Mecanismos de neurodegeneração em distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (HAND) nas eras pré e antirretroviral altamente ativa (HAART).	27
Figura 7 - Fluxograma de acompanhamento dos participantes do projeto.....	34
Figura 8 - Fluxograma de conduta e diagnóstico de HAND... ..	39
Figura 9 - Dispersão da contagem de CD4 das PVH ao longo dos dias de tratamento de cada PVH distribuídos de acordo com os grupos do estudo.	46
Figura 10 - Comparação das contagens de CD4 desde o 1º exame até o mais atual de cada PVH por grupo com comprometimento neurocognitivo..	46
Figura 11 - Comparação das contagens da razão CD4/CD8 desde o 1º exame até o exame mais atual de cada PVH por grupo com comprometimento neurocognitivo.....	47
Figura 12 - Descrição das contagens de T CD4+ e TCD8 e da razão CD4/CD8 ao longo do tempo... ..	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas e saúde mental.	41
Tabela 2 - Marcadores relacionados a status imunológico inicial (1º exame) e atual	43
Tabela 3 - Características sobre o tempo de diagnóstico, presença de doenças oportunistas e esquema de TARV	44
Tabela 4 – Regressão logística sobre a razão de probabilidade de parâmetros imunológicos e fatores socioeconômicos associados ao déficit cognitivo.....	45
Tabela 5 - Comparação de características clínicas laboratoriais e determinantes sociodemográficas	48

LISTA DE ABREVIATURA E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
ART	Antirretroviral
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BHE	Barreira Hematoencefálica
CCR5	Receptor de quimiocina tipo 5
CDC	Centers for Disease Control
CXCR4	Receptor de lectina tipo 4
DA	Doença de Alzheimer
DC	<i>Dendritic Cells</i>
DHL	Desidrogenase Láctica
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
ERNs	Espécies Reativas de Nitrogênio
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
Env	Proteínas do Envelope HIV
FMT-HVD	Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado
Gag	Gene Estrutural do HIV
GALT	<i>Gut-associated lymphoid tissue</i> (Tecidos linfóides associados ao trato gastrointestinal)
GP	Glicoproteínas
gp120	Glicoproteínas 120 do HIV
gp41	Glicoproteína 41 do HIV
HAND	Distúrbio neurocognitivo associado ao HIV
HAART	Terapia Antirretroviral Altamente Ativa, do inglês “ <i>Highly active antiretroviral therapy</i> ”
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da Imunodeficiência Humana)
IFN-γ	Interferon Gama
IHDS	Escala Internacional de Demência por HIV
LCR	Líquido Cefalorraquidiano

MOCA	Avaliação Cognitiva de Montreal
<i>Nef</i>	Gene Funcional do HIV
NFL	Neurofilamento leve
OMS	Organização Mundial da Saúde
PVH	Pessoas Vivendo com HIV
PVHA	Pessoas Vivendo com HIV e AIDS
RNA	Ácido Ribonucleico
SNC	Sistema Nervoso Central
TARV	Terapia Antirretroviral
T CD4+	Linfócito T auxiliar
T CD8+	Linfócito T citotóxico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 Epidemiologia do HIV e AIDS	12
2.2 Características biológicas, estruturais e genômicas do vírus	13
2.2.1 Transmissão, diagnóstico e tratamento.....	14
2.2.2 Patogênese da infecção pelo HIV	15
2.2.3 Imunopatogênese do HIV	16
2.3 HIV e o Sistema Nervoso Central	18
2.3.1 Evolução temporal do conhecimento da HAND	20
2.3.2 Alterações cognitivas associadas ao HIV	22
2.3.3 Diagnóstico Neurológico da HAND.....	24
2.3.4 Neuroinflamação do Distúrbio Neurocognitivo associado ao HIV.....	26
2.3.5 Biomarcadores	28
3. JUSTIFICATIVA.....	30
4. OBJETIVOS	31
4.1 Objetivo Geral	31
4.2 Objetivos Específicos:.....	31
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	32
5.1 Tipo, população e local de estudo	32
5.2 Aspectos Éticos e Critérios de inclusão e exclusão.....	32
5.3 Fluxograma do Estudo.....	32
5.3.1 Triagem dos Participantes	32
5.4 Instrumentos de avaliação:	35
5.4.1 Questionário estruturado.....	35
5.4.2 Escala internacional de demência em HIV (IHDS).....	35
5.4.3 Escala de atividades instrumentais de vida diária (AIVD)-LAWTON...35	

5.4.4	Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar (HADS)	35
5.4.5	Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)	35
5.4.6	Bateria Neuropsicológica de Montreal (MoCA)	36
5.4.7	Classificação dos grupos de HAND	36
5.5	Contagem de CD4+ e CD8+	36
5.6	Armazenamento de Dados.....	37
5.7	Análise Estatística	37
6.	RESULTADOS	39
7.	DISCUSSÃO	51
8.	CONCLUSÃO	56
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
10.	APÊNDICES E ANEXOS	73

1. INTRODUÇÃO

Com os avanços na terapia antirretroviral (TARV), a expectativa de vida das pessoas infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (*HIV*, na sigla em inglês *Human Immunodeficiency Virus*) tem aumentado significativamente. Isso se deve à eficácia da TARV em suprimir a replicação viral e prevenir a progressão para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (*AIDS*, na sigla em inglês *Human Immunodeficiency Virus*) (Rubin et al., 2019).

No entanto, apesar desses avanços, as pessoas vivendo com HIV e AIDS (PVHA) ainda enfrentam riscos maiores de comorbidades em comparação com a população geral. Há um debate em curso se o HIV pode acelerar o processo de envelhecimento (Hunt, 2014; Wing, 2016). Mesmo com o uso regular da TARV, o que era uma doença mortal se tornou uma doença crônica, pois a persistência viral e a inflamação residual contribuem para algumas comorbidades oriundas de distúrbios metabólicos que tem potencial na precocidade do envelhecimento nessas pessoas (Althoff et al., 2016; Rubin et al., 2019).

Atualmente, estima-se que, dos aproximadamente 40 milhões de indivíduos globalmente infectados pelo HIV, entre 35 e 50% enfrentarão complicações neurocognitivas associadas ao vírus, mesmo com a administração adequada da TARV. Esta prevalência é estimada em 42,6%, conforme evidenciado por estudos de Chemparthy et al. (2021) e Wang et al. (2020). Estas deficiências, categorizadas como Distúrbios Neurocognitivos Associados ao HIV (*HAND*, na sigla em inglês *HIV-associated neurocognitive disorder*), persistem mesmo quando a carga viral é baixa ou indetectável. A neuroinflamação contínua é identificada como um dos mecanismos biológicos fundamentais para esta condição, especialmente em indivíduos com infecção crônica, conforme documentado por Williams et al. (2021).

A deficiência neurocognitiva é categorizada dentro do conjunto de patologias neurodegenerativas, as quais são consequência da morte ou disfunção neuronal associada à neuroinflamação. Para avaliar adequadamente a progressão, bem como para determinar o tratamento e a recuperação destes pacientes, é imperativo empregar testes neuropsicológicos e identificar novos biomarcadores. A compreensão profunda da biologia da infecção por HIV no sistema nervoso central e a identificação de marcadores para suas manifestações patológicas são de suma relevância (McLaurin et al., 2019).

A comunidade científica tem se empenhado na busca por um biomarcador que possa diagnosticar a progressão da HAND no contexto pós-introdução da TARV. Nesse sentido, os biomarcadores derivados de avaliações neurofisiológicas têm sido o epicentro de numerosos estudos clínicos (McLaurin et al., 2019). Apesar da existência desses testes neuropsicológicos, o rastreo do comprometimento cognitivo ainda sofre uma série de limitações, provavelmente devido a sua baixa acurácia (Vastag et al., 2022). Assim, a busca de ferramentas de triagem altamente sensíveis ou específicas são necessárias na prática clínica e no manejo de pacientes com HAND (Bekinschtein et al., 2008; Cornea et al., 2023).

Este estudo, conduzido na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado em Manaus/AM, objetiva avaliar o perfil clínico, epidemiológico e imunológico de PVH com distúrbios neurocognitivos associados ao HIV atendidos na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado em Manaus/AM. A hipótese central da pesquisa postula a existência de uma associação significativa entre a disfunção neurocognitiva, fatores socioeconômicos e parâmetros imunológicos. Tal associação visa proporcionar um diagnóstico mais sensível e preciso para os pacientes atendidos na referida instituição, a fim de detectar precocemente a disfunção neurocognitiva e prevenir a progressão para as formas mais graves de apresentação da doença.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia do HIV e AIDS

Em 1981, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) relataram os primeiros casos de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), identificados predominantemente em homens LGBTQIA+. Estes casos foram caracterizados por surgimentos atípicos de pneumonia causada por *Pneumocystis carini* e sarcoma de Kaposi (CDC, 1981). Desde então, a epidemia do HIV se consolidou como um significativo desafio de saúde pública, evidenciada por taxas crescentes de novas infecções (Beyrer; Abdool Karim, 2013).

Conforme dados do *The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) de 2021, aproximadamente 38,4 milhões de indivíduos viviam com HIV globalmente. No mesmo ano, houve 1,5 milhão de novas infecções e 650 mil óbitos associados a complicações da AIDS (UNAIDS, 2022). No contexto brasileiro, o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (2022), indica que, desde o início da epidemia de AIDS em 1980 até junho de 2022, o país registrou 1.088.536 casos. A região Sudeste apresentou a maior incidência, abrangendo 50,1% do total, seguida pelas regiões Sul (19,7%), Nordeste (16,7%), Norte (7,1%) e Centro-Oeste (6,3%). Notavelmente, desde 2013, observa-se uma redução na taxa de detecção de AIDS no Brasil, decrescendo de 21,9 casos por 100 mil habitantes em 2013 para 14,5 em 2020, a menor taxa desde a década de 90 (BRASIL, 2022) (Figura 1).

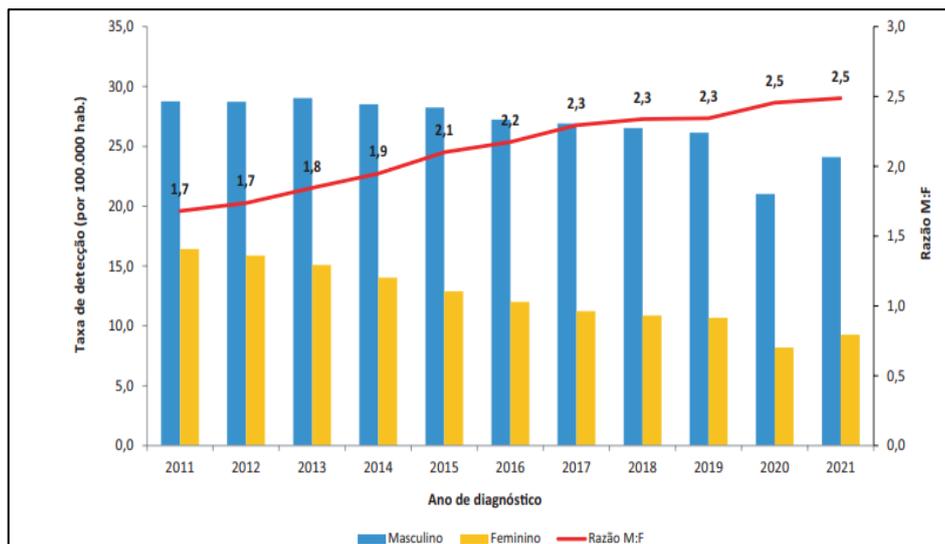


Figura 1 - Taxa de detecção de AIDS (por 100.000 hab.) Segundo sexo e razões de sexo por ano e diagnóstico. Brasil, 2011 a 2021* (Fonte: BRASIL, 2022)

Em 2021, a taxa de detecção de AIDS no Brasil aumentou de 14,2 para 16,5 casos por 100 mil habitantes. Em uma análise por Unidades Federativas, os estados do Amazonas (39,7), Roraima (29,3), Amapá (25,1), Pará (24,3) e Rio grande do Sul (24,3) destacaram-se com as maiores taxas de detecção por 100 mil habitantes (BRASIL, 2022).

2.2 Características biológicas, estruturais e genômicas do vírus

O Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV) é classificada dentro da família *Retroviridae*, subfamília *Lentivirinae* e gênero *Lentivírus* (Sundquist; Kräusslich, 2012). A morfologia da partícula viral é esférica, abrigando um nucleocapsídeo viral, que contém duas fitas simples de RNA e três enzimas essenciais denominadas: protease, integrase e transcriptase reversa. O envelope viral apresenta uma bicamada lipídica, proveniente do próprio hospedeiro, contendo 72 glicoproteínas. Dentre estas, destacam-se a glicoproteína gp120 que auxilia na ligação do vírus na célula hospedeira que apresenta receptores CD4, enquanto a gp41 atua na ancoragem da gp120 à célula-alvo (Carlson et al., 2008; Sierra et al., 2005) (Figura 2).

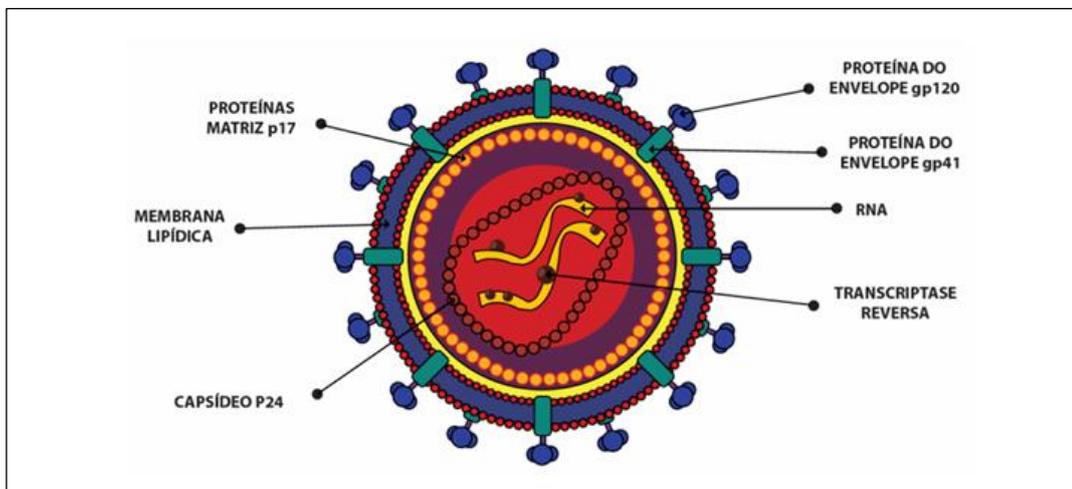


Figura 2 - Desenho esquemático da estrutura do HIV. (Adaptado do Ministério da Saúde, 2013).

O genoma do HIV assemelha-se aos demais retrovírus, possuindo cerca de 9.200 nucleotídeos, com genes principais que são indispensáveis para sobrevivência viral (*gag*, *pol* e *env*), responsáveis por codificar componentes estruturais e funcionais do HIV, incluindo proteínas do envelope e a enzima transcriptase reversa (Carlson et al., 2008; Sierra et al., 2005).

Especificamente, os genes *gag* codificam proteínas do nucleocapsídeo e da matriz como a p17; os genes *pol* codificam proteínas como a transcriptase reversa, protease e integrase e os genes *env* são responsáveis pelas glicoproteínas do envelope externo gp120 e a transmembrana

gp4 (Sierra et al., 2005; Sundquist; Kräusslich, 2012).

O vírus também exhibe genes não-estruturais, tais como *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, e *vpu*, que auxiliam o vírus nas funções biológicas como o ciclo replicativo e sobrevivência no hospedeiro (Sierra et al., 2005; Sundquist; Kräusslich, 2012). Existem dois subtipos predominantes do HIV: HIV-1 e HIV-2 que se diferenciam em termos de carga viral e progressão da infecção. O HIV-2 é menos virulento e transmissíveis em comparação ao HIV-1, e está frequentemente associado a um período de latência maior e manifestação tardia da doença (Bernardes et al., 2021).

2.2.1 Transmissão, diagnóstico e tratamento

O HIV é transmitido por meio de relações sexuais sem proteção, acidentes com perfuro cortantes, transfusão sanguínea por sangue contaminado, além de transmissão vertical da mãe para o filho durante a gravidez, no parto ou lactação (UNAIDS, 2022). Um diagnóstico precoce da infecção potencializa a expectativa de vida do indivíduo infectado, permitindo monitoramento clínico regular, tratamento adequado e orientações médicas que otimizam a qualidade de vida (Pilcher, 2005).

O diagnóstico é frequentemente realizado por meio de testes sorológicos, com destaque para o teste ELISA (*Enzyme - linked Immunoabsorbent Assay*), que identifica anticorpos específicos para o HIV no plasma sanguíneo. O Ministério da Saúde recomenda como padrão ouro o teste rápido do ELISA, disponível nas Unidades Básicas de Saúde, apto a detectar anticorpos contra o HIV tipo 1 e tipo 2 (Araya, et al., 2013).

Nos últimos anos, houve avanços significativos nos testes diagnósticos sorológicos para HIV, particularmente na redução do período de janela imunológica e na capacidade de identificar a proteína p24 do vírus. Com o aprimoramento diagnóstico, os pacientes são identificados mais precocemente, possibilitando o início imediato do tratamento (Biatto et al., 2022).

Desde 1996, o Brasil se destaca por oferecer TARV de forma universal e gratuita. Esta iniciativa resultou em declínios expressivos nas taxas de mortalidade, morbidade e hospitalização de pessoas infectadas pelo vírus, bem como redução no número de infecções

oportunistas associadas à doença (Cristina et al., 2008). Contudo, a redução na taxa de mortalidade não é homogênea em todo o território nacional (BRASIL, 2022).

Enquanto as regiões Sul e Sudeste apresentaram decréscimos de 10,6% e 19,7% respectivamente, a região Norte evidenciou um aumento de 58,6% e o Nordeste 34,3%. Estas discrepâncias são atribuídas, em grande parte, a insuficiência de informações e fatores socioeconômicos que impedem a adesão da PVHA ao tratamento (Miyada et al., 2017; Pascom et al., 2018). Nesse cenário, a epidemia de HIV/AIDS no Amazonas está longe de se estabilizar, com o aumento no número de óbitos devido a diagnósticos tardios ou terapêutica inadequada (Oliveira et al., 2015).

2.2.2 Patogênese da infecção pelo HIV

A infecção pelo HIV se inicia quando o vírus penetra nas células-alvo do hospedeiro com ênfase nos linfócitos T CD4+ presentes nos tecidos linfoides associados ao trato gastrointestinal (GALT, do inglês *Gut-associated lymphoid tissue*). Mesmo que várias destas células não estejam em estado ativo, o vírus tem uma afinidade particular por elas, o que facilita sua disseminação no organismo (Swanstrom; Coffin, 2012).

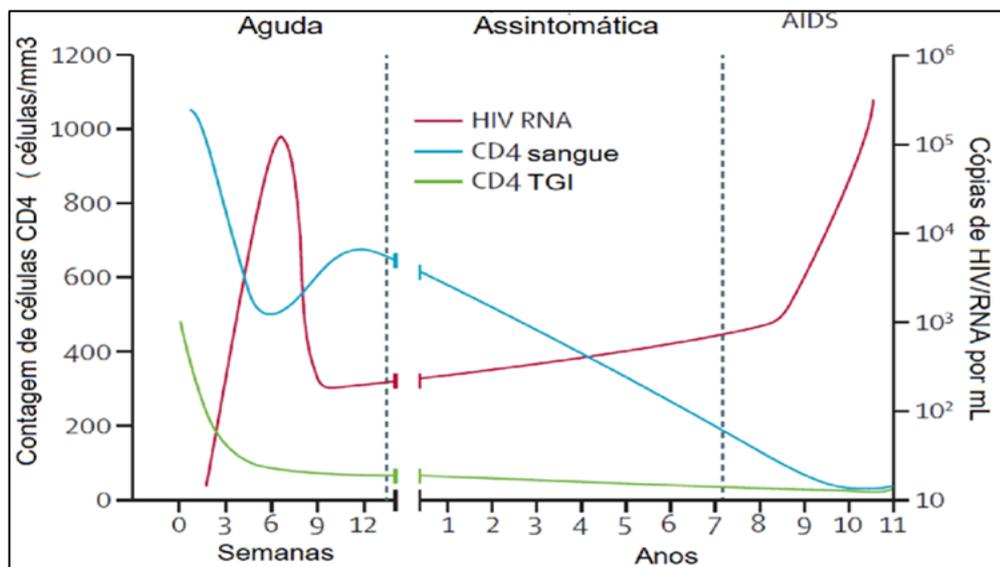


Figura 3 - Evolução clínica da infecção pelo HIV. Carga viral plasmática (vermelho), contagem de linfócitos T CD4+ no sangue (azul) e linfócitos T CD4+ no TGI: trato gastrointestinal. (Adaptado de Maartens; Celum; Lewin, 2014).

Durante a fase aguda da infecção, há uma diminuição significativa na contagem de células T CD4+. Neste período, os sintomas frequentemente se assemelham aos da gripe, incluindo febre e edema dos gânglios linfáticos. Apesar do paciente aparentar estar bem, o vírus prossegue em sua replicação ativa, especialmente nos gânglios linfáticos, resultando em um aumento da viremia que afeta o sistema imunológico devido a elevada carga viral (Naif, 2013).

Após o pico da presença viral no sangue as células T CD8+, direcionadas contra antígenos virais, iniciam uma resposta imunológica. Com o controle parcial da infecção viral, há um aumento na contagem de células T CD4+. Este momento marca o término da fase aguda e o início da fase crônica da doença, onde há uma ativação mais intensa do sistema imunológico, levando a uma redução notável da presença viral (Coffin; Swanstrom, 2013) (Figura 3).

A fase crônica é marcada por um “período de latência clínica”, onde a viremia é controlada parcialmente e o indivíduo permanece sem sintomas. No entanto, o vírus continua sua replicação de forma lenta, levando a uma redução contínua das células T CD4+. Este processo compromete a capacidade de resposta imunológica, tornando o corpo mais vulnerável a infecções oportunistas. A falha em controlar a replicação viral resulta no avanço da infecção, culminando na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (Coffin; Swanstrom, 2013; Lackner et al., 2012).

2.2.3 Imunopatogênese do HIV

Após a infecção das mucosas, o vírus se espalha e induz uma resposta imunológica conhecida como viremia primária. Durante a fase aguda da infecção, as células dendríticas (DC – do inglês: *dendritic cells*), tornam-se os principais alvos do HIV. Uma vez exposta através da mucosa, estas células desempenham um papel crucial na identificação inicial do vírus (Loreto Sônia, 2012).

Um desafio significativo na infecção pelo HIV é a inabilidade do sistema imunológico em controlar e erradicar o vírus efetivamente. Enquanto a maioria das respostas imunológicas iniciais são eficazes contra outros patógenos, no contexto do HIV, elas se mostram insuficientes devido à ausência de uma resposta direcionada e específica ao vírus (Mogensen et al., 2010).

O HIV infecta as DC's através da ligação do receptor CD4 a gp120 e dos correceptores CCR5 ou CXCR4 expressos na membrana celular (Turville et al., 2002). As DC's são capazes

de capturar o HIV através de receptores de lectina presentes em sua membrana celular, em especial, o CD 209, também chamado de DC-SIGN (Manches et al., 2014; Turville et al., 2002). A interação entre o HIV-1 e o receptor DC-SING induz a internalização do vírus, mantendo-o intacto dentro do endossomo. Ao realizar o transporte do vírus para os linfonodos, as DC aumentam a probabilidade de infecção dos linfócitos T CD4+ e a rápida disseminação do vírus nas células do hospedeiro (Martin-Gayo; Yu, 2017; Sabbat  et al., 2007).

No HIV, as células dendríticas plasmocitoides (pDCs) são capazes de produzir um estado antiviral marcado pela produ o de um grande número de quimiocinas e citocinas pró inflamatrias incluindo o IFN-  liberado a partir da identifica o do RNA viral via receptor do tipo Toll da imunidade inata (Manches et al., 2014).

Outras células da reposta imune inata ao HIV, como as células *natural killer* (NK), após serem ativadas, formam um mecanismo antiviral em diferentes estágios da infec o por HIV antes das respostas mediadas por linfócitos T e B serem desenvolvidas (Hens et al., 2016). Outra fun o do estado antiviral   a lise das células CD4 infectadas por meio da a o de enzimas perforinas que criam poros na membrana de células alvo e granzimas que entram nas células causando apoptose (Crunville et al., 2010).

Acredita-se que os anticorpos anti-gp41 sejam produzidos durante a fase aguda da infec o, entre 5 e 13 dias após o pico da viremia, quando os níveis plasmáticos podem ser determinados. Esses anticorpos podem ser tanto IgM quanto IgG, sugerindo que a mudança de classe ocorre de forma precoce no início da infec o pelo HIV (Tomaras et al., 2008). Por outro lado, os anticorpos anti-gp120 surgem em torno de 28 dias após o pico da viremia. No entanto, por volta do 38  dia, eles falham em neutralizar o vírus, que rapidamente modifica seu epítopo imunodominante de sua proteína de envelope (Pantophlet; Burton, 2006).

Os anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs) contra a glicoproteína do envelope do HIV desenvolvem-se de forma lenta em compara o com as células T CD8+ citotóxicas específicas para peptídeos do HIV, que se desenvolvem semanas depois (Koup et al., 1994). Esta resposta tardia dos bNAbs   atribuída ao fato de que, embora as células B não sejam o principal alvo do HIV-1, elas sofrem desregula o significativa, levando a anormalidade como a hiperprodu o de anticorpos inespecíficos (Moir et al., 2008; Xu et al., 2009).

2.3 HIV e o Sistema Nervoso Central

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) infecta diferentes tecidos do corpo logo após a entrada no organismo, incluindo o sistema nervoso central (SNC), estabelecendo reservatórios virais que persistem mesmo com o uso da terapia antirretroviral (TARV) (Prevedel et al., 2019). As manifestações neurológicas em indivíduos com HIV têm sido descritas desde a descoberta do início da epidemia de AIDS na década de 80. Na época, tais complicações costumavam ser atribuídas a infecções oportunistas, como a toxoplasmose.

Somente em 1987, a encefalite subaguda inespecífica encontrada nesses pacientes foi reconhecida como uma manifestação do próprio HIV (Navia et al., 1987). Desde então, diversos estudos vêm sendo realizados para entender o processo pelo qual o HIV invade a barreira hematoencefálica (BHE) e se estabelece no sistema nervoso central (Zayyad et al., 2015).

A patogênese das alterações cognitivas associadas ao HIV (HAND) não estão totalmente estabelecidas, sugere-se que abrange a interação entre vírus e hospedeiro. Os efeitos do envelhecimento, a persistência da replicação do HIV em macrófagos cerebrais, a evolução de cepas de HIV do SNC altamente neurovirulentas, e até mesmo a toxicidade de longo prazo da TARV no sistema nervoso central podem estar associados a distúrbios funcionais nos neurônios (Saylor et al., 2016; Uleri et al., 2014).

Ao longo dos anos, diferentes mecanismos de neuroinfecção foram descritos, entre eles a entrada mediada por células e a migração livre do vírus pela membrana hematoencefálica (Zayyad et al., 2015). Dentre todas as hipóteses, a mais aceita é a do “cavalo de troia”, na qual as células T CD4⁺ infectadas, juntamente com outros tipos celulares como as células T CD8⁺ e monócitos circulantes ativados invadem o SNC. Essas células produzem citocinas e moléculas sinalizadoras que contribuem com o processo inflamatório local e ajudam a estabelecer a infecção na micróglia e em alguns astrócitos, que podem iniciar a patogênese da HAND (Kaul, 2009; McArthur et al., 2010), resultando em envelhecimento neuronal e, conseqüentemente, comprometimento cognitivo (Kaul et al., 2005; Lawrence et al., 2002).

A interação entre as células “invasoras” infectadas e as células residentes estabelece um ambiente inflamatório independente que evolui com o curso da doença (Meyer et al.,

2002). Dessa forma, a replicação local do HIV nessas células, gera uma infecção geneticamente independente do que ocorre fora do SNC, dando início a um processo de compartimentalização que estabelece um segundo reservatório viral (Bednar et al., 2015). Esse novo reservatório pode se tornar inacessível, em diferentes níveis, a certos componentes medicamentosos da TARV, o que pode reduzir os efeitos antivirais locais e, em casos raros, contribuir para o desenvolvimento de escape neurossintomático do LCR, apesar da supressão viral sistêmica (Meyer et al., 2002).

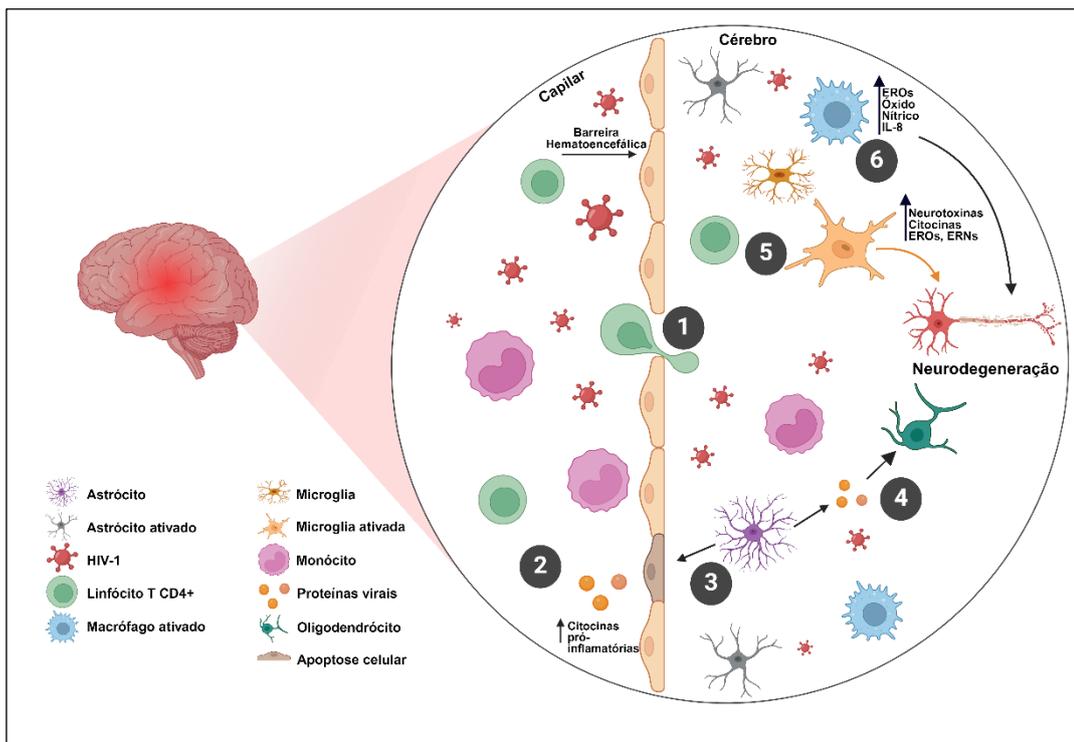


Figura 4 – Representação do processo pelo qual o HIV invade o SNC (Adaptado de Souza, 2023).

A entrada do Virus da Imunodeficiência Humana (HIV)-1 no sistema nervoso central causa efeitos nas células que levam ao dano e morte de neurônios. (1) O HIV-1 pode entrar através de monócitos ou células T infectadas que migram da corrente sanguínea para o sistema nervoso central (SNC) (teoria do cavalo de Troia). (2) O aumento de citocinas pró-inflamatórias e proteínas virais pode alterar a permeabilidade das células epiteliais da barreira hematoencefálica, facilitando a entrada do vírus. Além disso, pode usar células epiteliais infectadas e atravessar para o outro lado através de transcitosose (3) Astrócitos reativos podem induzir a apoptose das células epiteliais, contribuindo para a modificação da permeabilidade da barreira hematoencefálica através da liberação de proteínas virais como Tat. (4) A proteína viral

Tat tem um efeito direto sobre oligodendrócitos e neurônios, causando maior dano e morte neuronal. A ativação crônica de (5) microglia ativada e (6) macrófagos gera um aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, neurotoxinas, espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) (Souza, 2023).

O estágio da infecção do HIV influencia diretamente o seu efeito no SNC, sendo relacionado à contagem de CD4 no sangue. Na fase inicial (contagem de CD4 > 500 células/ μ L), as complicações neurológicas são causadas pela própria infecção viral ou pela ação de múltiplos processos biológicos mediados pelo sistema imunológico (Rojas et al., 2019).

No estágio intermediário (contagem de CD4 201-500 células/ μ L), os efeitos são resultado das ações indiretas do sistema imunológico e dos efeitos metabólicos dos antirretrovirais. Por fim, na fase avançada (contagem de CD4 \leq 200 células/ μ L), as complicações neurológicas são resultado dos fatores mencionados anteriormente, juntamente com a ação de infecções oportunistas e/ou neoplasias (Rojas et al., 2019). Os déficits cognitivos associados ao HIV causam um grande impacto na qualidade de vida, na capacidade de realizar atividades diárias, na adesão ao tratamento, no desempenho profissional e na expectativa de vida (Christo et al., 2005).

2.3.1 Evolução temporal do conhecimento da HAND

A epidemiologia das doenças neurológicas associadas ao HIV passou por mudanças significativas com a introdução de novas terapias antirretrovirais. Estudos recentes têm investigado profundamente essa interação complexa entre o vírus da imunodeficiência e o sistema nervoso. Durante os últimos 30 anos, houve alterações nos padrões de tratamento para o HIV, influenciando diretamente sua epidemiologia (Heaton et al., 2023).

Na década de 90, a monoterapia e a ausência de tratamento eram predominantes, porém, a partir de 1996, a terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) se estabeleceu como tratamento padrão (Sacktor et al., 2002). Essa transição na terapia coincidiu com uma redução significativa, cerca de 50%, na incidência da demência associada ao HIV em comparação com a década de 1990. Além disso, houve uma mudança nas contagens de CD4, com menos casos de demência associada ao HIV ocorrendo em pacientes com contagens de CD4 abaixo de 200 após a introdução da HAART.

Esses achados corroboram os resultados de estudos prévios, incluindo investigações conduzidas na Europa (Laut et al., 2020) e na Austrália (Dore et al., 1999), que igualmente observaram uma redução na incidência de demência associada ao HIV, acompanhada por melhorias nas contagens de células CD4 em pacientes diagnosticados com essa condição. Entretanto, observa-se que a demência relacionada ao HIV representou uma proporção mais significativa entre as doenças definidoras de AIDS, quando comparada a outras patologias.

A prevalência da demência associada ao HIV manteve-se relativamente estável em algumas clínicas, com uma leve tendência de aumento em outras. Assim, eram necessários mais estudos para avaliar as mudanças na prevalência da demência associada ao HIV na era da HAART.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de demência associada ao HIV na era pré-HAART incluíam uma elevada carga viral de HIV no plasma antes do início da terapia antirretroviral (Childset al., 1999), idade avançada, baixa contagem de linfócitos CD4, além de marcadores de doenças sistêmicas, como anemia (McArthur et al., 2004). Adicionalmente, características clínicas como depressão (que pode ser um sintoma da própria demência associada ao HIV) e a presença de retardo psicomotor em testes neuropsicológicos também foram identificadas como fatores contribuintes (Sackto et al., 1996).

As taxas de incidência de doenças neurológicas associadas ao HIV e de processos oportunistas do SNC reduziram significativamente em todo o mundo com a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART). Em contrapartida, observou-se um aumento na incidência de neuropatia tóxica, onde a demência associada ao HIV e a neuropatia sensorial permaneceram como importantes questões de saúde pública (Christo et al., 2010).

A classificação atual de distúrbios neurocognitivos segue os critérios da Academia Americana de Neurologia, também conhecidos como critérios de Frascati, que foram estabelecidos em 1991. Estes critérios definem diretrizes para o diagnóstico de distúrbios neurológicos associados à infecção pelo HIV, incluindo a Demência Associada ao HIV. Três condições foram reconhecidas: Alteração neurocognitiva assintomática (ANI, do inglês *asymptomatic neurocognitive impairment*), comprometimento neurocognitivo leve/moderado (MND, do inglês *mild neurocognitive disorder*) e demência associada ao HIV (HAD, do inglês *HIV-associated dementia*) (Antinori et al., 2007).

Os primeiros sintomas da Demência Associada ao HIV incluem sintomas leves de déficit de memória, lentidão no processamento de informações, perda da capacidade de concentração, apatia e perda de interesse no trabalho. Estes sintomas podem permanecer estáveis ou progredir lentamente ao longo dos anos, afetando a capacidade do indivíduo de realizar tarefas diárias (Heaton et al., 2011).

Embora a TARV tenha melhorado o estado imunológico dos pacientes com HIV, os distúrbios cognitivos associados ao vírus, especialmente as formas leves e moderadas, afetam cerca de 50% da população infectada (Nightingale et al., 2014). Além disso, áreas do cérebro ricas em dopamina, como o núcleo caudado e a substância negra, também são afetadas pelo HIV, resultando em um declínio progressivo das funções neurocognitivas e motoras dos pacientes infectados (Heaton et al., 2011).

De acordo com Mackiewicz et al., 2019 os efeitos combinados do envelhecimento e da neuroinflamação na cognição e nas funções motoras em indivíduos com HIV/AIDS são semelhantes aos processos neurodegenerativos associados à doença de Parkinson.

A prevalência de HAND varia consideravelmente dependendo da região geográfica, e essa variabilidade pode ser explicada por fatores como o estágio da doença, adesão ao tratamento, os instrumentos utilizados para detectar danos neurológicos e os critérios de diagnóstico aplicados. Características específicas de cada região, como comorbidades existentes e o subtipo predominante do HIV, também podem influenciar a prevalência (Gannon et al., 2011).

2.3.2 Alterações cognitivas associadas ao HIV

As alterações cognitivas associadas ao HIV são denominadas pelo termo HAND (do inglês, *HIV Associated Neurocognitive Disorder*) e se caracterizam por um comprometimento progressivo, que pode variar de alguns meses a anos, afetando as esferas cognitiva, comportamental e motora, com características típicas das demências subcorticais. Nas fases iniciais da HAND, os sintomas tendem a ser leves, incluindo déficits de memória, redução na velocidade de processamento mental, diminuição da capacidade de concentração, apatia e perda de interesse em atividades profissionais e de lazer (Harrison et al., 1996; McArthur et al., 2004; McArthur et al., 2010).

Em quadros leves a moderados, os sintomas e sinais são discretos, podendo permanecer estáveis ou progredir lentamente ao longo de anos. À medida que a doença avança, os déficits tornam-se mais severos, resultando em um maior comprometimento na realização das atividades da vida diária. Distúrbios da marcha, tremores e perda da habilidade motora fina são frequentemente observados, geralmente acompanhados por sintomas psiquiátricos (Harrison et al., 1996; McArthur et al., 2004).

Segundo os critérios de Frascati, a classificação das categorias de HAND fundamenta-se essencialmente em duas variáveis: a avaliação neuropsicológica e a análise do impacto da doença nas atividades da vida diária, como trabalho e vida social. Essas categorias são observadas em três formas clínicas distintas: alteração neurocognitiva assintomática (ANI), comprometimento neurocognitivo leve/moderado (MND) e demência associada ao HIV (HAD) (Antinori et al., 2007).

Para serem classificados como ANI, os pacientes devem apresentar alterações em ≥ 2 domínios cognitivos, com pelo menos um desvio padrão abaixo da média na avaliação neuropsicológica, utilizando testes validados e adequados para a idade e escolaridade. A avaliação deve abranger funções como visual, linguagem, atenção, memória, abstração, função executiva, velocidade de processamento de informações e habilidades motoras. É fundamental que não haja comprometimento funcional nas atividades da vida diária, nem a presença de critérios para delirium ou demência, além da ausência de evidências de causas pré-existentes que expliquem os déficits observados (Antinori et al., 2007).



Figura 5 - Classificação das categorias de HAND de acordo com o critério de Frascati. ANI: alteração neurocognitiva assintomática; MND: comprometimento neurocognitivo leve/moderado; HAD: demência associada ao HIV; DP: desvio padrão. (Adaptado de Antinori et al., 2007).

Para o diagnóstico de MND, é necessário que os pacientes apresentem alterações em ≥ 2 domínios cognitivos, com ao menos um desvio padrão abaixo da média na avaliação neuropsicológica, com testes validados e adequados para a idade e escolaridade. A avaliação deve englobar funções de linguagem, atenção, memória, visual, abstração, função executiva, velocidade de processamento de informações e habilidades motoras. A principal distinção entre essa classificação e a anterior é a presença de comprometimento funcional leve a moderado nas atividades da vida diária. Também, não podem existir critérios para delirium e demência, bem como, evidências de outras causas pré-existentes para o déficit (Antinori et al., 2007).

Em relação aos pacientes HAD, há alterações graves de ≥ 2 domínios cognitivos sendo geralmente encontrada em múltiplos domínios, especialmente no aprendizado de novas informações, lentidão no processamento e déficit de atenção/concentração. O déficit cognitivo ocasiona comprometimento grave nas atividades da vida diária (trabalho, atividades de casa, de vida, e social) (Antinori et al., 2007).

Também, não pode existir critérios para delirium ou evidência de outras causas pré-existentes como: infecções no SNC, acidente vascular cerebral, doenças neurológicas pré-existentes, uso de drogas ilícitas (Antinori et al., 2007). Com a introdução da TARV, observou-se um declínio significativo na ocorrência de infecções oportunistas, o que resultou na diminuição tanto do número quanto da duração das internações, verificando-se uma relativa melhora na qualidade de vida das pessoas com HIV (Christo et al., 2005).

Com a implementação da HAART, a incidência de demência associada ao HIV tem diminuído; no entanto, a prevalência dessa condição tem aumentado em virtude da maior sobrevivência dos pacientes infectados e do surgimento de formas mais leves de comprometimento cognitivo (Sacktor et al., 2002; Christo et al., 2005; Ndinda et al., 2007).

2.3.3 Diagnóstico Neurológico da HAND

As alterações neuropsicológicas em HAND abrangem formas discretas, que podem permanecer estáveis por um intervalo longo ou lentamente progressivos, até manifestações mais graves, como a demência associada ao HIV (Bernardes et al., 2021). Estudos baseados em metanálise revelam a magnitude do impacto do HIV no funcionamento cognitivo, enfatizando a necessidade de intervenções eficazes para mitigar o ônus do HAND e melhorar a qualidade de vida das PVHA (Wang et al., 2020).

Estimativas do número de adultos infectados pelo HIV em cada região foram obtidas a partir de 2018 no relatório da UNAIDS. A prevalência de HAND foi estimada em níveis globais em 42,6%, com 45,2% na África Subsaariana; 41,4% na Europa Ocidental e Central e América do Norte; 39,4% na Ásia e no Pacífico e 59,0% na América Latina e no Caribe. Esses números revelam uma ampla variação na prevalência do HAND em diferentes regiões do mundo, destacando a necessidade de abordagens adaptadas para o diagnóstico e manejo dessa condição em nível global (Wang et al., 2020).

Após a implementação de TARV, ocorreu um declínio de casos de HAD de 15% a 5%, entretanto, estudos avaliam que as formas mais leves ANI e MND prevalecem e variam entre 30% e 60% em PVHA mesmo em uso regular da terapia (Chan et al., 2021). Um estudo desenvolvido por Wang et al. (2020) na era pós TARV, relatou a prevalência global de HAND em 42,6%, quanto aos subtipos, as formas mais brandas ANI e MND equivalem a 88% dos casos e HAD continua rara.

Entre as regiões, constatou-se maior prevalência na América Latina e no Caribe 59,0% o que pode estar associado a fatores socioeconômicos, contagem CD4+, sexo, faixa etária e manejo da infecção (Wang et al., 2020).

Dessa maneira, as ferramentas para diagnóstico são essenciais para indicar o comprometimento neurocognitivo e sua classificação exata. A avaliação neuropsicológica é considerada padrão-ouro para detecção de HAND, no entanto, sua implementação demanda uma assistência prolongada por conta dos neurotestes incluídos (Jiang, 2021). Assim, no ambiente ambulatorial, possui complexidades, uma vez que são necessárias ferramentas com sensibilidade e especificidade para um diagnóstico clínico adequado (Bernardes et al., 2021). De acordo com o “Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos do Ministério da saúde (2018)”, a soma de testes neuropsicológicos são instrumentos para diagnóstico de HAND (Brasil, 2018).

A Escala Internacional de Demência do HIV - IHDS (do inglês *International HIV Dementia Scale*) é uma ferramenta que se destaca durante a triagem, por não sofrer influência de escolaridade e possui validação transcultural, avalia funções cognitivas de memória, velocidade motora e velocidade psicomotora (Maartens et al., 2014).

A avaliação do desempenho do paciente em executar atividades rotineiras também é realizada, através da Escala de Atividades Instrumentais de Vida Diária – AIVD que indica a independência funcional, com classificação de dependência parcial ou total. Os exames de neuroimagem são igualmente essenciais para identificar lesões cerebrais, porém, com maior custo para execução, contudo, os testes neuropsicológicos demonstram custo-benefício melhores, associados a praticidade e sensibilidade durante a aplicação (Martínez-Banfi et al., 2018).

2.3.4 Neuroinflamação do Distúrbio Neurocognitivo associado ao HIV

A infecção pelo HIV rapidamente se estabelece no cérebro após a exposição inicial, provavelmente através de linfócitos e monócitos infectados que atravessam a barreira hematoencefálica (BHE). Esta invasão inicial desencadeia uma resposta imune intratecal crônica que persiste durante toda a infecção. Mesmo que os neurônios não sejam diretamente infectados pelo HIV, eles podem ser afetados por mecanismos indiretos, como proteínas virais e neurotoxinas liberadas em resposta à infecção (Schouten et al., 2011; Valcour et al., 2011).

O HAND, com sua evolução crônica, é uma consequência da infecção pelo HIV, cuja neuropatogênese e prevalência ainda são desafiadoras (Schouten et al., 2011; Schrier et al., 2012). Há evidências crescentes de que a resposta inflamatória desempenha um papel central no desenvolvimento do HAND, muitas vezes independentemente da replicação viral ativa. As células do cérebro, como os macrófagos derivados de monócitos e a micróglia, são particularmente suscetíveis à infecção pelo HIV e desempenham um papel central na neuroinflamação observada no HAND (Gannon et al., 2011; Schouten et al., 2011).

Marcadores de ativação imune e inflamação são comuns em pacientes com HAND, incluindo β 2 microglobulina, ácido quinolínico, marcadores de estresse oxidativo, entre outros. Mesmo com a introdução da TARV, que reduziu a gravidade das manifestações patológicas do HAND, a neuroinflamação persiste, com patologias como perda neuronal, astrocitose e presença de macrófagos e micróglia ativados (Gannon et al., 2011; Simioni et al., 2010).

Em pacientes mais velhos com HIV, o processo natural de envelhecimento pode se sobrepor à neuroinflamação, exacerbando os danos neuronais. No entanto, o tratamento precoce com HAART pode atenuar alguns desses efeitos, embora possa levar a uma condição crônica (Mackiewicz et al., 2019) (Figura 6).

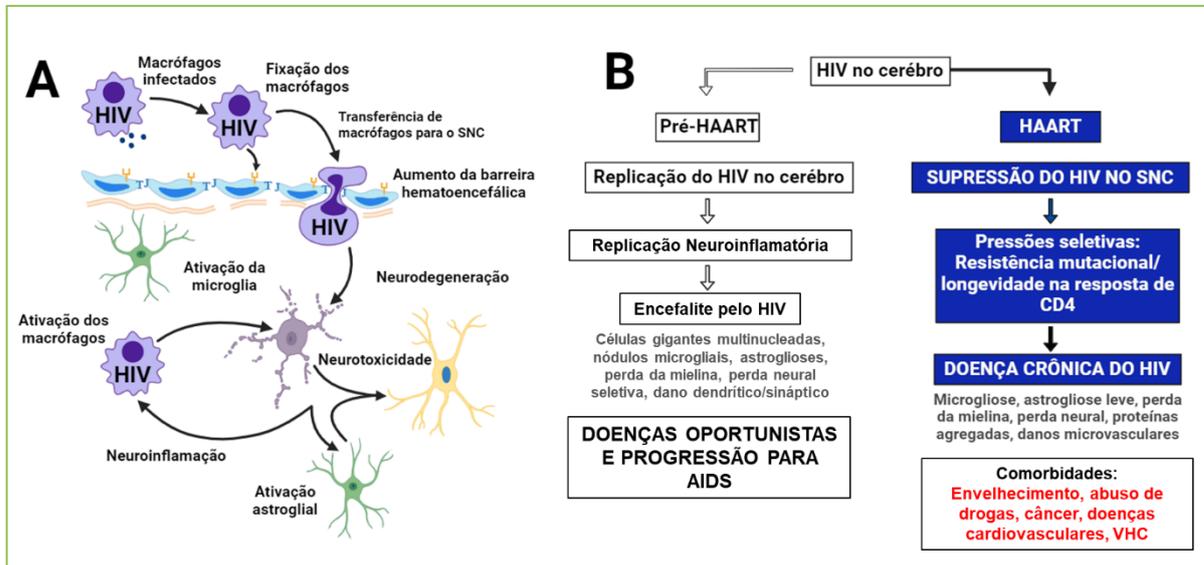


Figura 6 - Mecanismos de neurodegeneração em distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (HAND) nas eras pré e antirretroviral altamente ativa (HAART). (Adaptado de Mackiewicz et al, 2019).

Na representação esquemática dos mecanismos que levam à encefalite e neurodegeneração do HIV, o tráfego de macrófagos infectados pelo HIV atravessa a barreira hematoencefálica lesionada (A), seguida de ativação e infecção de células microgliais e astrogliais, resultando em neurotoxicidade e inflamação com dano sinaptodendrítico e neuronal seletivo dano (Figura 6). Na era pré-HAART (B), a patologia do SNC do HIV era caracterizada pela presença de nódulos microgliais, células gigantes multinucleadas, astrogliose grave, perda de mielina e patologia neurodegenerativa acompanhada de infecções oportunistas. Tratamentos modernos com HAART resultaram na supressão do HIV e recuperação imunológica; a patologia mudou para um processo neurodegenerativo crônico mais sutil com HIV baixo ou indetectável no SNC e astrogliose difusa, com alguns nódulos microgliais (Mackiewicz et al., 2019).

Para uma melhor avaliação da neuroinflamação vem sendo estudado os biomarcadores como medidas de processos biológicos ou patogênicos, utilizados para analisar doenças e auxiliar no diagnóstico clínico, no controle de respostas terapêuticas e na avaliação de risco e prognóstico (Mackiewicz et al., 2019).

2.3.5 Biomarcadores

A idade dos PVH tem aumentado constantemente, em grande parte devido ao sucesso da TARV e o diagnóstico precoce, que ajudam a manter a contagem de CD4 \geq 350-500 células/ml e uma carga viral suprimida, de tal modo que a mortalidade se aproxima da população não infectada. No entanto, à medida que os pacientes envelhecem, enfrentam uma variedade de novos desafios, incluindo envelhecimento acelerado, taxas mais altas de morbidades e disfunção cognitiva, uso de polifarmácia, fragilidade fisiológica, quedas e fraturas, que ocorrem mais cedo do que pessoas não infectadas (Althoff et al., 2016; Wing, 2016).

A associação dos fatores sociodemográficos como a idade mais jovem, a menor escolaridade e a raça/cor preta/parda/indígena, que vivenciam vulnerabilidade social, têm sido apontadas como as principais barreiras ao tratamento conforme estudos (Pascom et al., 2018; Gama et al., 2021). Sabe-se que no Amazonas, as barreiras ao tratamento contínuo do HIV têm como fator principal a apresentação tardia especialmente devido à baixa escolaridade (Pascom et al., 2018).

Estudos comprovam que baixo nível de escolaridade, condições econômicas precárias, falta de apoio social, origens culturais diversificadas, comportamentos e hábitos pouco saudáveis e falta de conhecimento e compreensão sobre a transmissão do HIV/AIDS podem afetar negativamente a capacidade de lidar com a doença (Xie et al., 2021; Parrish et al., 2022).

A avaliação recomendada para HAND envolve um protocolo neuropsicológico abrangente, com aplicação de testes curtos, breves e simplificados, como o Exame Mínimo do Estado Mental (MEEM), a Escala Internacional de Demência do HIV (*International HIV Dementia Scale* – IHDS) ou a Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA), incluindo a fala, a memória, as funções executivas, a aprendizagem, o processamento de informações e as funções motoras, mais frequentemente utilizados para a identificação preliminar dos pacientes (Rosca et al., 2021; Chen et al., 2023).

Anormalidades na Ressonância Magnética (RM) cerebral têm sido consistentemente relatadas em PVH, mesmo no contexto de infecção bem controlada, incluindo atrofia cerebral e medições anormais de imagem por tensor de difusão, correlacionadas com comprometimento cognitivo (Mina et al., 2021).

A pesquisa de neuroimagem deve usar métodos sensíveis para detectar anormalidades estruturais e funcionais sutis do cérebro associadas ao HIV, permitindo a detecção e interpretação eficientes de estrutura e função cerebral alteradas associadas a resultados clínicos subótimos entre PVHA com supressão viral (O'Connor et al., 2023).

A contagem de CD4 no sangue periférico tem importância na avaliação inicial, e posteriormente como parâmetro para monitorar o grau de imunossupressão. O padrão ouro é a análise de imunofluorescência por citometria de fluxo de acordo com o número absoluto de linfócitos T CD4 (Battistini e Guzman, 2023).

A relação CD4/CD8 oferece informações prognósticas em vários estágios da infecção pelo HIV. Nos estágios iniciais, uma proporção basal mais baixa pode indicar um risco maior de progressão da doença, e a supressão viral eficaz através da TARV muitas vezes leva à reconstituição imunológica, refletida na restauração das células T CD4 e na normalização da relação CD4/CD8. O advento da TARV revolucionou a gestão do HIV, impactando significativamente a proporção CD4/CD8, onde as avaliações longitudinais revelam ainda mais a trajetória de recuperação ou deterioração imunológica, orientando as decisões terapêuticas, incluindo o início da TARV (Obeagu; Obeagu, 2024).

3. JUSTIFICATIVA

O HIV permanece sendo uma das pandemias mais preocupantes da história moderna, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. Apesar dos avanços com os tratamentos antirretrovirais terem melhorado a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes, as manifestações neurológicas associadas ao HIV conhecidas como HAND, ainda permanecem um desafio clínico.

A justificativa deste estudo está na necessidade de compreender e enfrentar as manifestações neurológicas do HAND, cujo impacto permanece significativo. A pesquisa sobre os distúrbios neurocognitivos associados ao HIV será útil no diagnóstico, monitoramento e prognóstico desses pacientes. As bases deste estudo poderão servir como parâmetros de bases para as intervenções de focadas na reabilitação dessas pessoas, visando a melhorar o desempenho cognitivo e a qualidade de vida e promover avanços significativos na medicina clínica, na neurociência e na saúde pública.

O estudo será capaz de indicar a presença e até mesmo a intensidade de um processo inflamatório no sistema nervoso central, associado com as alterações das funções cognitivas, motoras e comportamentais nestas pessoas. Com conhecimento adquirido os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas interações entre o HIV podem potencialmente auxiliar as condutas terapêuticas e servir de suporte para acompanhamento desses pacientes.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar o perfil sociodemográficos e imunológicos dos distúrbios neurocognitivos associados ao HIV na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, em Manaus/AM

4.2 Objetivos Específicos:

- Analisar o impacto dos fatores imunológicos e sociodemográficos na progressão dos distúrbios neurocognitivos associados ao HIV.
- Verificar a relação entre CD4, CD8 e a razão CD4/CD8 com diferentes graus de distúrbios neurocognitivos em pessoas vivendo com HIV

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Tipo, população e local de estudo

Trata-se de um estudo descritivo, longitudinal e prospectivo para avaliar déficits neurocognitivos em pessoas vivendo com HIV (PVH) que foram comprovadamente diagnosticadas por sorologia atendidas na FMT-HVD no período de março/2023 a março/2024. Nesse período, foram recrutados 70 participantes em um ambulatório específico da FMT-HVD, todos apresentavam exames periódicos com regularidade.

5.2 Aspectos Éticos e Critérios de inclusão e exclusão

O presente estudo foi aceito pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) em Manaus/Amazonas. Sob o número de CAAE 58452622.0.0000.0005 e número do Parecer:5.517.782, aprovado em 08 de julho de 2022, conforme documento em anexo (Anexo 1).

Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV-1, faixa etária igual ou superior 18 anos, de ambos os sexos, em uso regular de TARV por um período mínimo de 6 meses, consentimento para participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2).

Os critérios de exclusão foram: pessoas com incapacidade física ou de entender as instruções para a avaliação cognitiva, diagnóstico concomitante de doenças neurológicas oportunistas (por exemplo toxoplasmose cerebral, neurotuberculose, meningite criptocócica), condições previamente documentadas (traumáticas, metabólicas, vasculares ou degenerativas) que dificultariam a avaliação dos sinais e sintomas neurológicos, uso regular de substâncias psicoativas, recusa da assinatura do TCLE.

5.3 Fluxograma do Estudo

5.3.1 Triagem dos Participantes

A triagem dos participantes foi realizada na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, considerado um centro de referências para o tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVH) em Manaus-AM. Nesta fase foram recrutados participantes com diagnóstico confirmado de HIV e em terapia antirretroviral (TARV) há pelo menos seis meses.

Após o aceite do convite, os pacientes foram submetidos à aplicação do TCLE (Anexo 2), Anamnese e Questionário Socioeconômico (Anexo 3).

Posteriormente os participantes do estudo foram encaminhados para aplicação da escala de atividades instrumentais de vida diária (AIVD) (Anexo 4) e da escala Internacional de Demência do HIV (*International HIV Dementia Scale* - IHDS) (Anexo 5) com a supervisão da neuropsicóloga.

Os participantes avaliados no estudo, tanto os que receberam pontuação ≥ 11 ou ≤ 10 no IHDS, foram avaliados pela neuropsicóloga do grupo de pesquisa, onde foram aplicadas as escalas de Depressão e Ansiedade Hospitalar (HADS) (Anexo 6), do Mini-exame do Estado Mental (MEEM) (Anexo 7) e o teste de avaliação neuropsicológica *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Anexo 8).

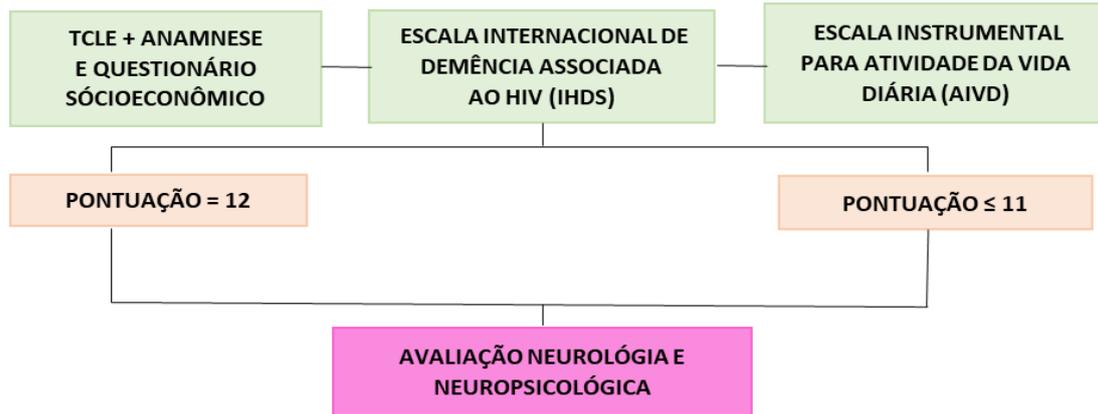
Em seguida os participantes foram avaliados pelo neurologista do grupo de pesquisa, onde foram submetidos ao exame físico geral e neurológico, seguida de solicitação de ressonância nuclear magnética (RNM) do crânio.

Posteriormente foram analisados os exames neurológicos, as baterias de testes neuropsicológicos e de neuroimagens (RNM) para classificação dos participantes em três categorias: a) Distúrbio neurocognitivo de leve a grave; b) Distúrbio neurocognitivo assintomático e c) pacientes sem distúrbio neurocognitivo. As PVHA foram convidadas a participar do estudo conforme o Fluxograma do Projeto (Figura 7).

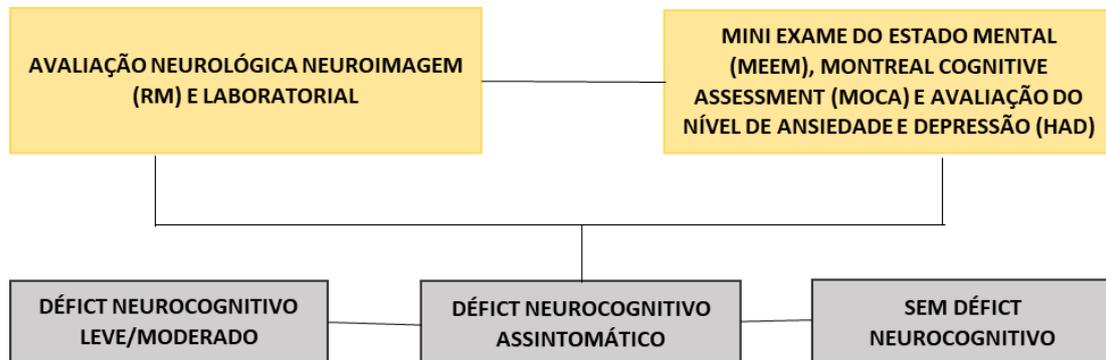
PARTE 1 – AMBULATÓRIO HIV E FRAGILIDADE - INFECTOLOGISTA

SELEÇÃO DE PACIENTES
PARA O PROJETO

PARTE 2 – TRIAGEM –PÓS-GRADUANDAS DO PROJETO



PARTE 3 – AMBULATÓRIO NEUROCOGNIÇÃO – NEUROLOGISTA E NEUROPSICÓLOGA



PARTE 4 – DEFINIÇÃO DO DISTÚRBIO NEUROCOGNITIVO ASSOCIADO AO HIV (HAND)



Figura 7 - Fluxograma de acompanhamento dos participantes do projeto.

5.4 Instrumentos de avaliação:

5.4.1 Questionário estruturado

Empregado nas entrevistas realizadas para as obtenções das informações clínicas e sociodemográficas, com revisão dos prontuários para coleta de dados adicionais e exames laboratoriais. As informações foram obtidas por meio de questionário aberto, incluindo idade, estado civil, dados clínicos, histórico do uso de antirretrovirais, dados laboratoriais, contagem de linfócitos CD4+ e CD8+, razão CD4+CD8+ (Anexo 3).

5.4.2 Escala internacional de demência em HIV (IHDS)

Do inglês *International HIV Dementia Scale (IHDS)* (Anexo 5). Essa escala é uma ferramenta desenhada inicialmente para a triagem e não sofre influência da escolaridade. A pontuação final máxima é de 12 pontos, sendo 10 a nota de corte e consiste na somatória de 3 itens que englobam: rapidez motora, rapidez psicomotora e memória.

5.4.3 Escala de atividades instrumentais de vida diária (AIVD)-LAWTON

Nesta escala a pontuação final compreende a somatória dos pontos dos itens de 1 a 7, com valor máximo de 21 pontos, e as alterações observadas nessa escala podem ocorrer em estágios iniciais de demência (Anexo 4).

5.4.4 Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar (HADS)

Do inglês (*Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*), foi empregada para avaliação do estado de humor (Anexo 6). Esta escala contém 14 questões do tipo múltipla escolha, sendo dividida em duas subescalas, para ansiedade e depressão, com sete itens cada.

5.4.5 Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

Também conhecido como *Mini-Mental State Examination (MMSE)* em inglês (Anexo 7), é uma ferramenta de avaliação neurocognitiva amplamente utilizada para triagem, indicada para o rastreamento de deficiências cognitivas em várias condições médicas, incluindo demência, delirium e outras condições neurodegenerativas (Bertolucci et al., 1994).

5.4.6 Bateria Neuropsicológica de Montreal (MoCA)

Do inglês *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* (Anexo 8), é frequentemente usado como uma ferramenta de triagem em várias condições neurológicas, considerado mais sensível do que o MEEM para detectar comprometimento cognitivo leve. O teste geralmente leva cerca de 15 minutos para ser concluído, e deve ser administrado por um profissional de saúde treinado. O MoCA foi validado para uso no Brasil e adaptado levando em consideração fatores culturais e educacionais (Memória et al., 2013).

5.4.7 Classificação dos grupos de HAND

A partir da aplicação da Escala AIVD e da IHDS de maneira conjunta é possível obter uma classificação final no diagnóstico dos distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (HAND), que foram divididos em três subtipos (Sacktor et al., 2007):

Distúrbio neurocognitivo assintomático (ANI) do inglês *Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI)*, refere-se à forma mais leve de HAND, onde as deficiências neurocognitivas são detectadas, mas não afetam significativamente as atividades diárias do indivíduo.

Distúrbio neurocognitivo leve (MND) do inglês *Mild Neurocognitive Disorder (MND)*, é uma categoria mais grave, afetando o desempenho em atividades diárias complexas, como planejamento ou organização.

Demência associado ao HIV (HAD) do inglês *HIV Associated Dementia (HAD)* é a forma mais grave de HAND, afetando significativamente tanto as atividades diárias complexas quanto as básicas.

5.5 Contagem de CD4+ e CD8+

A duração da doença é um fator de risco para declínio neurocognitivo, onde o grau de imunossupressão, baseado na contagem de linfócitos CD4 no sangue periférico, é considerado um fator determinante de complicações neurológicas: CD4 > 500/ μ L – sem imunossupressão, com perfil etiológico que não se diferencia dos pacientes imunocompetentes; CD4 entre 200-500/ μ L – imunossupressão moderada, com desordens cognitivas e motoras relacionadas ao

próprio HIV, usualmente sem sintomas focais; $CD4 < 200/\mu L$ – imunossupressão severa, com presença de infecções oportunistas (Williams et al., 2020).

Os resultados coletados podem oferecer informações sobre o possível diagnóstico de AIDS, o risco de infecções oportunistas e falha da TARV (Battistini e Guzman, 2023). Segundo Williams et al. (2021), mesmo com contagens de $CD4+$ atuais e nadir elevadas (> 200 células/ μl), os marcadores mantêm uma desregulação imunológica persistente, que pode contribuir para o desenvolvimento de HAND, independente da carga viral e das contagens atuais de $TCD4+$.

Normalmente, na ausência de infecção pelo HIV, a relação entre a contagem de células $CD4$ e $CD8$ ($CD4/CD8$) é maior ou igual a 1. Essa relação é invertida na presença da infecção pelo HIV (Tovo et al., 2007). A proporção invertida de $CD4/CD8$ entre indivíduos infectados pelo HIV com supressão viral está correlacionada com maior risco de imunossenescência precoce, inflamação prolongada, doenças relacionadas à idade, bem como definidoras de AIDS e não-morbidade e mortalidade que definem a AIDS (Le et al., 2023).

5.6 Armazenamento de Dados

Os dados clínicos e bioquímicos foram armazenados em planilha eletrônica em Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), a partir das informações sociodemográficas colhidas por meio de entrevistas.

O acesso aos prontuários foi obtido através das plataformas utilizadas pelo Hospital para lançamento de dados de PVH, denominadas “IDoctor®” e “Siscel®”, onde são registrados resultados de exames e demais informações.

5.7 Análise Estatística

Foram realizadas análises descritivas dos dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes por meio de tabelas e gráficos. Os dados contínuos foram apresentados utilizando a média e desvio padrão, já os dados categóricos foram apresentados com frequência e porcentagem. Para as comparações com dados contínuos foi utilizado o teste de Wilcoxon, já para dados categóricos foram utilizados o teste Qui-Quadrado e o teste exato de Fisher, a depender do número de participantes em cada categoria.

Foram realizados testes de normalidade utilizando o teste de Shapiro-Wilk, onde valores de p menores que 0,05 foram considerados com distribuição não-normal, adotando-se o uso de testes não paramétricos. Para os demais testes também foi adotado o critério de significância de 5% ($p < 0,05$).

As análises, Tabela e Figuras foram gerados utilizando a linguagem R v.4.2 (R Core Team, 2022), o software RStudio (RStudio Team, 2022) e os pacotes Tidyverse (Wickham et al, 2019) e gtsummary (Sjoberg et al, 2021) e no programa GraphPad Prism versão 8.0. A análise temporal células TCD4, TCD8 e a razão CD4/CD8 foi realizada Modelos Generalizados Estimados (GEE - Generalized Estimating Equations). Essa análise foi realizada no programa Stata versão 13 para avaliar as contagens das mesmas pessoas em contagens repetidas ao longo do tempo conhecido como Modelos Lineares de Efeitos Mistos ou GEE.

6. RESULTADOS

Este estudo teve como objetivo investigar a relação entre fatores sociodemográficos, marcadores imunológicos CD4, CD8 e a razão CD4/CD8 no desempenho neurocognitivo de pessoas vivendo com HIV. A análise dos dados foi dividida em duas fases, com o propósito de garantir a exclusão de possíveis fatores de confusão, permitindo uma análise mais precisa dos déficits neurocognitivos atribuíveis ao HIV, conforme ilustrado no fluxograma (Figura 8).

- I. Fase 1: avaliação inicial
- II. Fase 2: reclassificação após exclusões de participantes que não se encaixaram nos critérios de distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (HAND) em função de fatores confundidores.

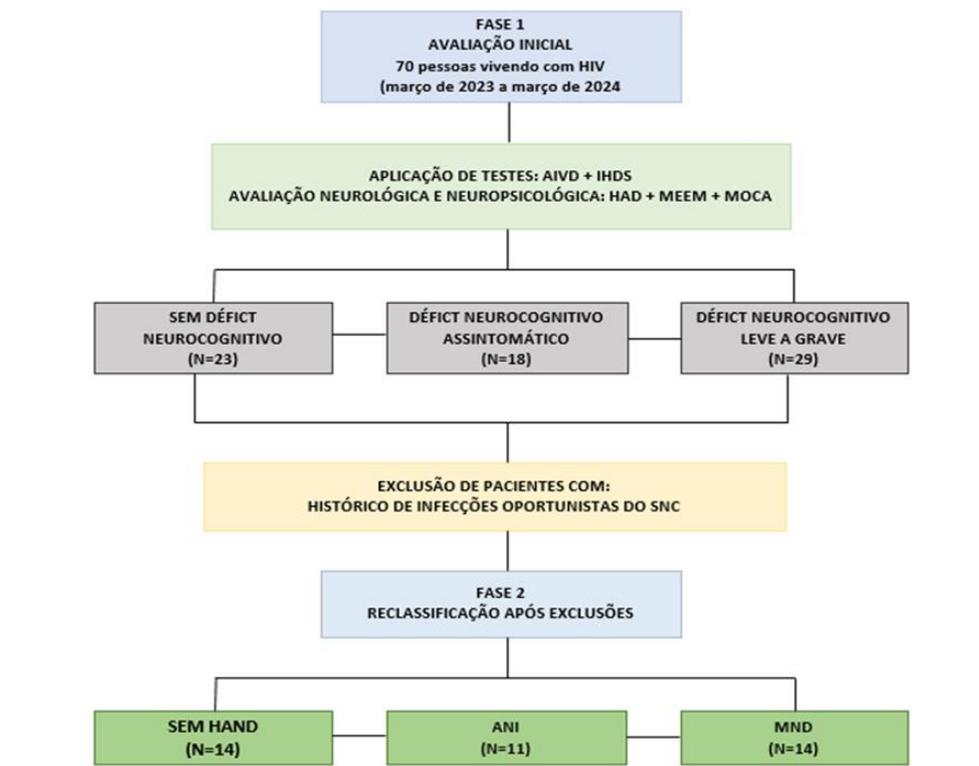


Figura 8 - Fluxograma de conduta e diagnóstico de HAND. Recrutamento de PVH atendidas no Ambulatório da FMT-HVD no período de março de 2023 a março de 2024. Para seleção dos participantes foram usados como critérios de inclusão PVH de ambos os sexos, acima 18 anos e com estabilidade virêmica nos dois últimos 2 exames consecutivos (*carga viral indetectável ou RNA HIV abaixo de 50 cópias*). Para a definição do distúrbio neurocognitivo associado ao HIV, alguns critérios foram levados em consideração para exclusão de participantes por ser considerados como fatores confundidores, tais como histórico de doenças oportunistas do SNC progressiva.

Fase 1: Nesta fase foram recrutados 70 participantes vivendo com HIV entre março 2023 e março de 2024. Todos com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado de HIV e em terapia antirretroviral (TARV) há pelo menos seis meses.

O objetivo desta fase foi identificar a presença de déficits neurocognitivos por meio de avaliações neurológicas e neuropsicológicas. Com base nos resultados, os participantes foram inicialmente classificados em três grupos:

- Sem déficit neurocognitivo (N = 23)
- Déficit neurocognitivo assintomático (N = 18)
- Déficit neurocognitivo de leve a grave (N = 29)

Fase 2: A segunda etapa do projeto corresponde a análise de 39 pessoas vivendo com HIV (tabela 5 e figura 12), selecionados entre os participantes da fase 1. O objetivo da Fase 2 foi assegurar que os déficits neurocognitivos observados fossem atribuídos exclusivamente à infecção pelo HIV, eliminando a influência de fatores confundidores que poderiam descaracterizar os resultados. Foram excluídos participantes com fatores que poderiam afetar a cognição independentemente do HIV.

Os principais fatores confundidores excluídos foram: históricos de infecções oportunistas do sistema nervoso central (neurotoxoplasmose, neurotuberculose e meningite criptocócica) que poderiam causar danos neurológicos permanentes e interferir na neurocognição. Após a exclusão desses fatores de confusão, restaram 39 participantes, que foram reclassificados nos seguintes grupos:

- Sem HAND (Sem distúrbio neurocognitivo associado ao HIV) (N = 14)
- ANI (Distúrbio neurocognitivo assintomático) (N = 11)
- MND (Distúrbio neurocognitivo leve a moderado) (N = 14)

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas e saúde mental dos três grupos distintos. No grupo sem déficit cognitivo tinha mais jovem (média de 46,0 anos) em comparação com déficit cognitivo leve a grave (54,1 anos) e déficit assintomático (56,3 anos) (p-valor = 0,0078). Participantes mulheres apresentaram mais déficit cognitivo leve a grave (p = 0,023). O grupo sem déficit cognitivo apresentou maior prevalência de indivíduos LGBTQ+

(60,9%), enquanto o grupo com déficit cognitivo leve a grave apresentou maior prevalência de heterossexuais (78,5%) ($p = 0,016$).

Indivíduos com déficit cognitivo tinham uma maior prevalência de baixa renda (93,1% ganhando até dois salários-mínimos), enquanto no grupo sem déficit, 47,8% ganhavam acima de dois salários-mínimos ($p = 0,004$). O grupo com déficit cognitivo tinha maior prevalência de participantes com ensino fundamental completo ou menos (51,7%), enquanto no grupo sem déficit, a maioria tinha ensino médio ou superior completo. A diferença na escolaridade foi significativa ($p = 0,005$), indicando que menor nível educacional está associado a maior prevalência de déficits cognitivos.

A Tabela 2 apresenta a relação dos marcadores imunológicos (CD4, CD8 e razão CD4/CD8), que não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com déficit neurocognitivo leve a grave, assintomático e sem déficit cognitivo. As contagens de CD4 (inicial, nadir e atual), a contagem de CD8 atual e a razão CD4/CD8 foram semelhantes entre os grupos, com p-valores acima de 0,20. Observa-se que a contagem atual de CD4 do grupo com déficit leve a grave, com mediana e intervalo interquartil de 578 (252) células T CD4 por milímetro cúbico, foi inferior à dos outros dois grupos, embora sem significância estatística.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e saúde mental.

Características	Déficit leve a grave & N = 29	Déficit assintomático && N = 18	Sem déficit cognitivo N = 23	p-valor
Idade ^{##}	54,1 (9,8) &&&	56,3 (12,9) &&&	46,0 (9,9)	0,0078
Sexo biológico [#]				0,023
Masculino	15 (57,2%)	16 (88,9%)	18 (78,2%)	
Feminino	14 (42,8%)	2 (11,1%)	5 (21,8%)	
Orientação sexual [#]				0,016
Heterossexual	24 (78,5%)	10 (61,1%)	9 (39,1%)	
LGBTQ+	5 (21,5%)	8 (38,9%)	14 (60,9%)	
Estado civil [#]				0,94
Solteiro/divorciado/viúvo	21 (72,4%)	12 (66,6%)	16 (65,6%)	
Casado/união estável	8 (27,6%)	6 (33,4%)	7 (30,4%)	
Renda [#]				0,004
Até 2 salários	27 (93,1%)	13 (72,2%)	12 (52,2%)	
≥2 salários	2 (6,9%)	5 (27,8%)	11 (47,8%)	
Escolaridade [#]				0,005
Até o fundamental	15 (51,7%)	2 (11,1%)	3 (13,0%)	
Médio	11 (37,9%)	9 (50,0%)	12 (52,2%)	
Superior	3 (10,3%)	7 (38,9%)	8 (34,8%)	
Ansiedade ^{##}	10 (7,14)	8 (6,11)	6 (4,11)	0,20
Improvável (0-7)				
Possível (8-11)				
Provável (12-21)				
Depressão ^{##}	7 (4,10)	4 (2,9)	6 (3,6)	0,50
Improvável (0-7)				
Possível (8-11)				
Provável (12-21)				

[#] n (%) teste exato de Fisher ^{##} Mediana (IQR. interquartis); teste não paramétrico de Kruskal-Wallis
& Denominado déficit cognitivo assintomático pois o comprometimento neurocognitivo foi em até dois domínios, mas que não afetavam a atividade diária das pessoas;
&& Denominado déficit cognitivo de leve a grave. onde a pessoa apresenta comprometimento em mais de 2 domínios cognitivos além de necessitar de suporte social (como ajuda de familiares) para realizar suas atividades diárias.
&&& Os dois grupos (déficit cognitivo de leve a grave e déficit cognitivo assintomático) não diferem em relação a idade. Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

Tabela 2 - Marcadores relacionados a status imunológico inicial (1º exame) e atual

Parâmetros	Déficit leve a grave & N = 29	Déficit assintomático && N = 18	Sem déficit cognitivo N = 23	p-valor
CD4 Inicial	340 (194)	495 (329)	371 (355)	0,23
nadir de CD4	295 (183)	388 (223)	299 (284)	0,27
CD4 atual	578 (252)	759 (363)	679 (266)	0,22
Contagem CD4				0,80
<350 células	5 (20,8%)	2 (11,7%)	3 (16,6%)	
350 a 500 células	3 (12,5%)	1 (5,9%)	2 (11,1%)	
> 500 células	16 (66,7%)	14 (82,4%)	13 (72,3%)	
não informado	4	1	5	
Contagem CD8 (atual)	732 (313)	873 (220)	857 (344)	0,20
não informado	4	1	5	
CD8 (atual)				0,30
<999 células	19 (82,6%)	11 (64,7%)	12 (63,2%)	
>1000 células	4 (17,4%)	6 (35,3%)	7 (36,8%)	
não informado	4	1	5	
Razão CD4/CD8 (diagnostico)	0,49 (0,38)	0,43 (0,35)	0,48 (0,42)	0,70
não informado	4	1	5	
Razão CD4/CD8 (atual)	0,86 (0,41)	0,89 (0,44)	0,89 (0,35)	0,90
não informado	4	1	5	

& Denominado déficit cognitivo assintomático pois o comprometimento neurocognitivo foi em até dois domínios, mas que não afetavam a atividade diária das pessoas;

&& Denominado déficit cognitivo de leve a grave onde a pessoa apresenta comprometimento em mais de 2 domínios cognitivos além de necessitar de suporte social (como ajuda de familiares) para realizar suas atividades diárias. Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

A Tabela 3 mostra que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com déficit leve a grave, assintomático e sem déficit cognitivo em relação ao tempo de diagnóstico de HIV, presença de doenças oportunistas, doenças oportunistas do SNC ou ao esquema de TARV utilizado.

No entanto, observou-se uma maior prevalência de doenças oportunistas, especialmente do SNC, nos grupos com déficit cognitivo. Além disso, pacientes sem déficit cognitivo apresentaram maior uso de regimes de desintensificação de TARV (30%). A maioria dos pacientes de todos os grupos estava em um regime de TARV robusta.

Tabela 3 - Características sobre o tempo de diagnóstico, presença de doenças oportunistas e esquema de TARV

Características	Déficit leve a grave & N = 29	Déficit assintomático && N = 18	Sem déficit cognitivo N = 23	p-valor
Tempo de diagnóstico (anos)	11,7 (5,4)	14,1 (9,4)	11,7 (4,6)	0,80
Doença oportunista				0,28
Sim	16 (67%)	10 (75%)	11 (40%)	
Não	7 (33%)	5 (25%)	10 (60%)	
não informado	5	3	2	
Doença oportunista do SNC ###				
Sim	4 (17,4%)	1 (6,6%)	1 (4,8%)	0,33
Não	19 (82,6%)	14 (93,4%)	20 (95,2%)	
não informado	5	3	2	
Esquema TARV ###				
Desintensificação	4 (16,6%)	2 (13,3%)	6 (30,0%)	0,40
Robusta	20 (83,4%)	13 (86,7%)	14 (70,0%)	
não informado	4	2	3	

n (%) teste exato de Fisher; ## Mediana (IQR. interquartil); teste não paramétrico de Kruskal-Wallis

Neurotoxoplasmose. neurocriptococcosis.

& Denominado déficit cognitivo assintomático pois o comprometimento neurocognitivo foi em até dois domínios, mas que não afetavam a atividade diária das pessoas;

&& Denominado déficit cognitivo de leve a grave onde a pessoa apresenta comprometimento em mais de 2 domínios cognitivos além de necessitar de suporte social (como ajuda de familiares) para realizar suas atividades diárias. TARV: Terapia antirretroviral. Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

A Tabela 4 apresenta a regressão logística de parâmetros imunológicos e fatores socioeconômicos associados ao déficit cognitivo. Entre os fatores avaliados, apenas a contagem atual de CD4 mostrou uma associação significativa com o risco de déficit neurocognitivo leve a grave ($p = 0,023$). Outros fatores, como contagem de CD4 no diagnóstico, razão CD4/CD8, tempo de diagnóstico, vulnerabilidade econômica, escolaridade, estado civil e orientação sexual, não apresentaram associações significativas.

Tabela 4 – Regressão logística sobre a razão de probabilidade de parâmetros imunológicos e fatores socioeconômicos associados ao déficit cognitivo

Regressão logística (referência) Déficit leve a grave	Razão de probabilidade	95% IC	p
Contagem CD4 (1º diagnóstico)	0,997	(0,991 – 1,004)	0,549
Contagem CD4 (atual)	1,008	(1,001 – 1,017)	0,023
Razão CD4/CD8 (1º diagnóstico)	4,443	(0,108 – 89,83)	0,468
Razão CD4/CD8 (atual)	0,001	(0,001 – 1,984)	0,063
Tempo de diagnóstico	1,061	(0,932 – 1,208)	0,367
Vulnerabilidade econômica	2,190	(0,140 – 3x10 ⁵)	0,151
Escolaridade	0,184	(0,033 – 1,076)	0,219
Estado civil	5,732	(0,409 – 8,025)	0,195
Orientação sexual	4,642	(0,328 – 6,560)	0,256

Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

A Figura 9 apresenta um gráfico de dispersão que avalia a relação entre a contagem de CD4 e o tempo de tratamento em pacientes vivendo com HIV, divididos em três grupos com base no comprometimento neurocognitivo. A distribuição das contagens de CD4 em relação aos dias de tratamento foi representada por uma regressão linear, utilizando a equação $Y = a + bX$, onde Y corresponde ao tempo de tratamento (dias) e X à contagem de CD4.

Os pacientes com déficit neurocognitivo grave (Figura 9-A) apresentam uma recuperação mais lenta e variada da contagem de CD4 ao longo do tempo, enquanto aqueles sem déficit cognitivo (Figura 9-C) demonstram uma recuperação mais rápida e consistente. O grupo com déficit assintomático (Figura 9-B) exibe uma recuperação intermediária. Pacientes com déficit neurocognitivo grave mostram uma recuperação imunológica comprometida, enquanto aqueles sem déficit cognitivo tendem a recuperar a contagem de CD4 de forma mais rápida e eficiente. O grupo com déficit assintomático apresenta uma recuperação intermediária.

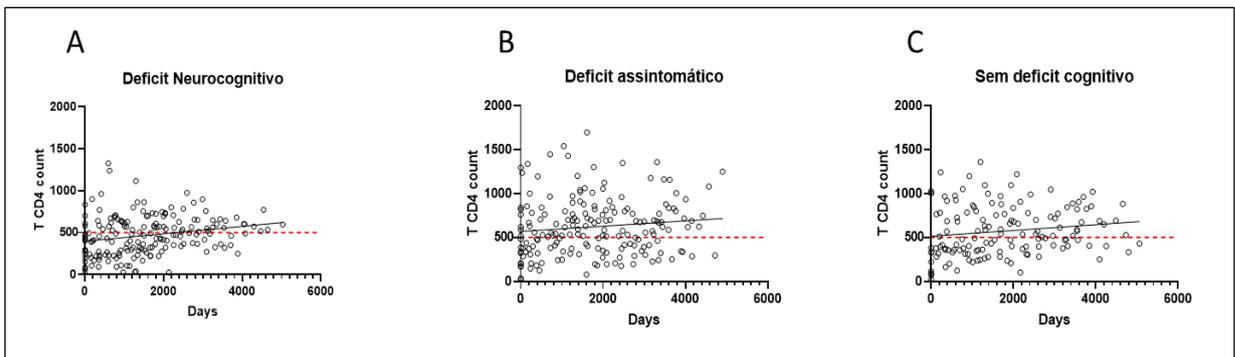


Figura 9 - Dispersão da contagem de CD4 das PVH ao longo dos dias de tratamento de cada PVH distribuídos de acordo com os grupos do estudo.

A Figura 10 compara a contagem de células CD4/mm³ ao longo dos anos de tratamento em pacientes com HIV, divididos em dois grupos: déficit neurocognitivo assintomático (vermelho) e déficit neurocognitivo de leve a grave (azul). O eixo vertical representa a contagem de CD4/mm³, que reflete o estado imunológico dos pacientes, e o eixo horizontal mostra o tempo de tratamento, desde o 1º exame até mais de 11 anos. Os pacientes com déficit assintomático apresentam, de modo geral, contagens de CD4 mais altas e consistentes, principalmente após o 3º ano de tratamento, o que indica uma recuperação imunológica mais robusta. Em contraste, o grupo com déficit neurocognitivo de leve a grave mostra contagens de CD4 mais baixas e maior variabilidade, sugerindo uma recuperação imunológica mais comprometida.

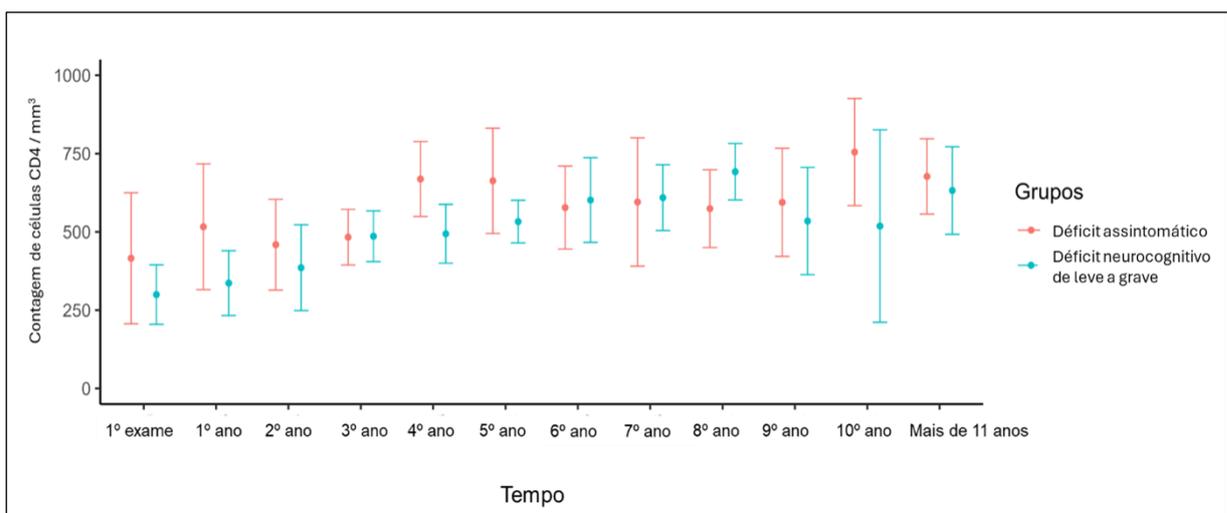


Figura 10 - Comparação das contagens de CD4 desde o 1º exame até o mais atual de cada PVH por grupo com comprometimento neurocognitivo. O teste T de Wilcoxon foi utilizado para comparar as diferenças entre os exames consecutivos para determinar a variância das medias das contagens de CD4 do 1º exame em relação ao 2º exame, do 2º exame em relação ao 3º exame e assim sucessivamente até o último exame.

A interpretação das Figuras 10 (contagem de CD4) e 11 (razão CD4/CD8) segue cenários semelhantes. Em ambos os gráficos, O grupo com déficit neurocognitivo assintomático demonstra uma recuperação mais estável e consistente ao longo do tempo, tanto em termos de contagem de CD4 (Figura 10) quanto na razão CD4/CD8 (Figura 11).

O grupo com déficit neurocognitivo de leve a grave apresenta uma recuperação mais oscilante, com períodos de ganhos seguidos de quedas, em ambos os parâmetros (contagem de CD4 e razão CD4/CD8). Essa variação sugere que a recuperação imunológica nesse grupo é menos estável, possivelmente devido ao impacto do comprometimento neurocognitivo. As duas figuras mostram padrões semelhantes de recuperação imunológica, tanto para a contagem de CD4 quanto para a razão CD4/CD8, com o grupo assintomático tendo um cenário mais favorável e o grupo com déficit grave mostrando maior variação.

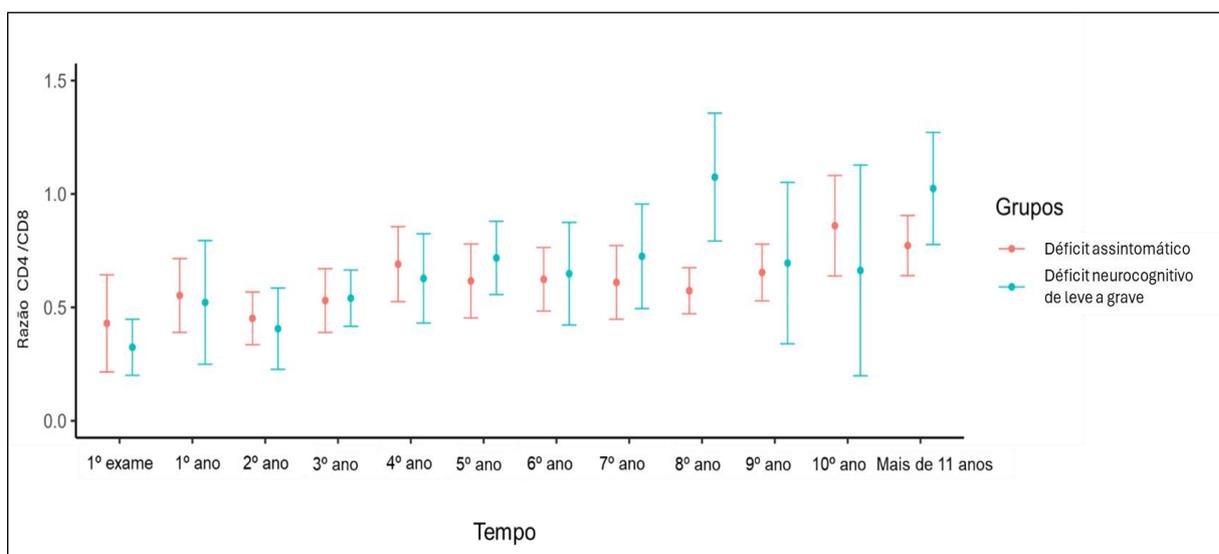


Figura 11 - Comparação das contagens da razão CD4/CD8 desde o 1º exame até o exame mais atual de cada PVH por grupo com comprometimento neurocognitivo. A figura ilustra os intervalos de confiança em 95% das médias das contagens de CD4 dos exames dentro de cada grupo. VERMELHO grupo déficit assintomático; AZUL grupo déficit neurocognitivo de leve a grave. Se o limite superior do intervalo de confiança do 1º exame da razão CD4/CD8 cruza com o limite inferior do intervalo de qualquer exame significa que as médias das contagens da razão CD4/CD8 não variam entre si. Quando o limite inferior do intervalo de confiança de qualquer exame não cruzar com o limite superior do 1º exame significa que as médias de CD4 têm diferenças estatísticas.

A Tabela 5 (Fase 2 do estudo), compara características clínicas, laboratoriais e sociodemográficas entre três grupos de pacientes com HIV: MND (distúrbio neurocognitivo leve a moderado), ANI (distúrbio neurocognitivo assintomático), e Sem-HAND (Sem distúrbios neurocognitivos).

Tabela 5 - Comparação de características clínicas laboratoriais e determinantes sociodemográficas

	MND N=14	ANI N=11	Sem-HAND N=14	
IDADE &	58 (54 - 66)	60 (47 - 62)	47 (43 - 52)	0,0134
Escolaridade				
Básico	7	1	1	0,0577
Médio	5	6	8	
Superior	2	4	5	
Estado Civil				
Solteiro/Viúvo/Divorciado	10	6	9	0,6827
Casado/União estável	4	5	5	
Renda				
Até 2 salários	11	8	6	0,0295
≥ 3 salários	3	3	11	
Teve covid				
Não	3	2	5	0,6639
Sim	9	3	7	
Não soube	2	6	2	
Uso de recreativo de drogas				
Não	8	4	7	0,7994
Sim	5	5	6	
Não respondeu	1	2	1	
Tempo de infecção #	13,4 (4,0)	12,9 (7,2)	13,4 (5,0)	0,8122
CD4 atual #	626 (213)	834 (416)	745 (234)	0,4379
CD4 Inicial #	340 (149)	562 (359)	411 (357)	0,2668
Nadir de CD4 #	322 (144)	416 (230)	294 (250)	0,3103
CD8 atual #	611 (220)	866 (222)	897 (366)	0,0191
Razão atual #	1,11 (0,35)	0,97 (0,47)	0,95 (0,38)	0,4273
Razão 1º diagnóstico #	0,47 (0,30)	0,56 (0,36)	0,57 (0,46)	0,8302

&mediana (interquartis)

média (desvio padrão)

Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

Pacientes MND e ANI são significativamente de mais idade do que os do grupo Sem-HAND ($p = 0,0134$). O grupo MND tem mais pacientes com escolaridade básica, enquanto o grupo Sem-HAND tem maior prevalência de escolaridade superior ($p = 0,0577$). Pacientes com

MND apresentam rendas mais baixas, enquanto o grupo Sem-HAND tem maior proporção de indivíduos com rendas mais altas ($p = 0,0295$).

O grupo Sem-HAND tem contagens de CD8 maiores em comparação aos outros grupos ($p = 0,0191$), sugerindo uma recuperação imunológica mais eficaz nesse grupo. Não houve diferenças significativas em relação ao estado civil, histórico de Covid-19, uso de drogas recreativas, tempo de infecção, contagem de CD4 ou razão CD4/CD8 entre os grupos.

A Figura 12, compara três parâmetros imunológicos, as contagens de células CD4, CD8 e a razão CD4/CD8, entre três grupos de pacientes com HIV: MND (vermelho), ANI (azul) e sem HAND (preto). Na Figura 12-A, o grupo Sem HAND apresenta uma recuperação mais consistente de CD4 ao longo do tempo, enquanto os grupos MND e ANI exibem uma recuperação mais limitada e irregular.

Na Figura 12-B, o grupo Sem HAND demonstra contagens de CD8 mais elevadas e estáveis, em comparação com os grupos MND e ANI, que apresentam valores mais baixos e com maior variabilidade. Na Figura 12-C, o grupo Sem HAND mantém uma razão CD4/CD8 mais alta e estável, refletindo uma recuperação imunológica mais eficiente, enquanto os grupos MND e ANI apresentam uma razão CD4/CD8 mais baixa, indicando comprometimento na recuperação imunológica.

A Figura 12 destaca diferenças significativas na recuperação imunológica entre os três grupos de pacientes com HIV. O grupo Sem HAND apresenta os melhores resultados, com uma recuperação mais robusta e estável em todos os parâmetros imunológicos analisados. Em contraste, os grupos MND e ANI mostram uma recuperação mais limitada, com oscilações ao longo do tempo, especialmente na contagem de CD4 e na razão CD4/CD8, sugerindo um comprometimento maior na função imunológica desses pacientes.

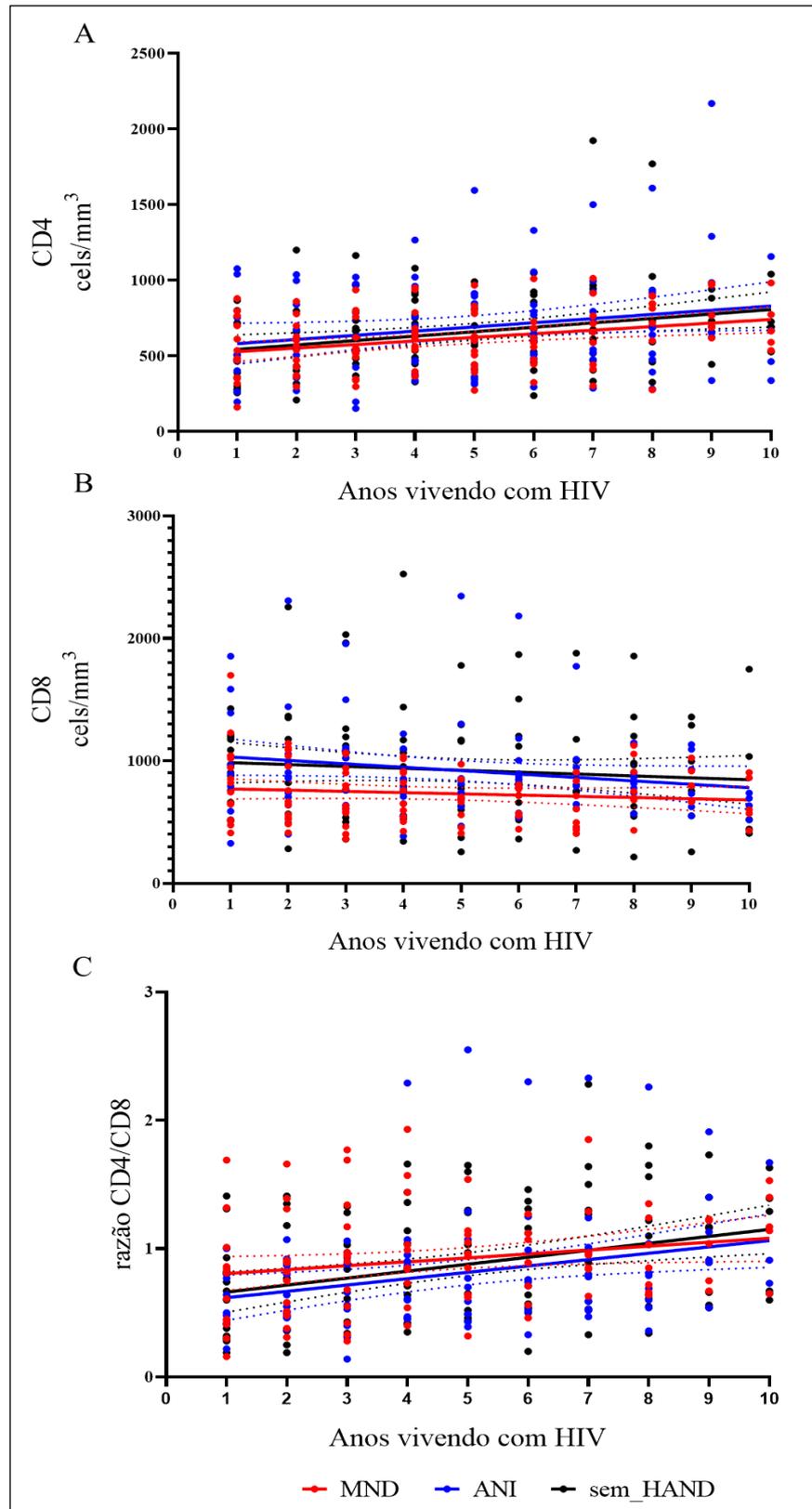


Figura 12 - Descrição das contagens de T CD4+ e TCD8 e da razão CD4/CD8 ao longo do tempo. A) contagens de CD4; B) Contagens de T CD8+ e C) a razão CD4/CD8 nos três grupos. Em vermelho os pontos das PVH com MND (do inglês *Mild neurocognitive disorder*); em azul os pontos das PVH com ANI (*asymptomatic neurocognitive impairment*); e em preto os pontos das PVH sem HAND (sem *HIV – associated neurocognitive disorder*).

7. DISCUSSÃO

A interação entre a infecção pelo HIV, o sistema imunológico e a função neurocognitiva envolve múltiplos fatores, refletindo um panorama complexo que ainda demanda maior conhecimento (Williams et al., 2021). Fatores imunológicos, como as contagens de CD4, CD8 e a razão CD4/CD8, juntamente com as características sociodemográficas, são descritos na literatura como possíveis influenciadores na evolução do deficit cognitivo nas PVHA (Passos et al., 2020). Nosso estudo é pioneiro em identificar a HAND em Manaus e se alinha com as diretrizes do Protocolo clínico de manejo da infecção pelo HIV em adultos do Ministério da saúde sobre a importancia do uso de testes neuropsicológicos como instrumentos para diagnóstico de HAND (Brasil, 2018). A reconstituição imune juntamente com as características sociodemográficas foram descritas como possíveis influenciadores na evolução de HAND em um população de PVHA com caracterisca de vulnerabilidade social. Contudo, as evidências acerca do papel combinado desses fatores na progressão de HAND e sua relação com a adesão à TARV ainda são pouco compreendidas.

Estudo de Petersen et al. (2021) relatou que, mesmo em pacientes com carga viral indetectável, o envelhecimento estrutural do cérebro poderá estar acelerado, resultando em funções cognitivas reduzidas. Um estudo de prevalência de demência no Brasil mostrou uma variação de 3,2% em indivíduos de 60 a 64 anos, chegando a 42,8% em pessoas com 90 anos ou mais (Bertola et al., 2023). Nosso estudo mostrou que indivíduos com déficits neurocognitivos leve a grave apresentaram uma idade média mais elevada (54,1 anos) em comparação aos participantes sem déficits cognitivos (46,0 anos), sugerindo que o envelhecimento pode aumentar a vulnerabilidade ao comprometimento cognitivo em PVHA. Por outro lado, observamos que a idade média dos participantes com déficits cognitivos (54,1 anos) estava abaixo do esperado para a população geral com demência. Nossos achados mostram que PVHA com déficits neurocognitivos leves a graves apresentam idade inferior à observada na população geral, de acordo com o que foi relatado por Bertola et al. (2023). Esses dados indicam que o comprometimento cognitivo nas PVHA atendidas em nosso estudo envolve outros fatores de risco além do envelhecimento, reforçando a necessidade de estratégias de monitoramento e intervenção precoce.

Em relação ao sexo, a maioria dos participantes nos grupos sem deficit cognitivo (78,2%) e com deficit assintomático (88,9%) era masculino. No grupo com deficit cognitivo

leve a grave, a proporção de mulheres foi maior (42,8%) ($p=0,023$). Os resultados sugerem que o sexo biológico, juntamente com fatores hormonais e resposta imune, podem influenciar a vulnerabilidade ao comprometimento cognitivo em PVHA, com maior suscetibilidade em mulheres (Olivier et al., 2018; Leite-Silva et al., 2024), que pode estar relacionado a fatores biopsicossociais e educacionais (Duarte et al., 2021; Sundermann et al., 2018). Em contraste, estudos como o Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) relatam alta prevalência de HAND em homens, especialmente entre aqueles que fazem sexo com homens (Sacktor et al., 2016; Mols-Berry et al., 2018). Essa discrepância pode estar relacionada a variações na composição das amostras e aos métodos de avaliação empregados, ressaltando a complexidade do comprometimento cognitivo associado ao HIV em diferentes grupos demográficos.

No que diz respeito à orientação sexual, os resultados do estudo revelam que 78,5% dos participantes com déficit cognitivo leve a grave são heterossexuais, enquanto uma maior proporção de pessoas LGBTQ+ é observada nos grupos com déficit assintomático e sem déficit (38,9% e 60,9%, respectivamente). Embora a orientação sexual por si só não seja considerada um fator de risco direto; contextos sociais e comportamentais dessa comunidade exercem uma influência mais significativa sobre o acesso ao tratamento e conseqüentemente redução de comorbidades em relação a população heterossexual conforme reportado em outros estudos (Becker et al., 2009; Mateen et al., 2012). A comunidade LGBTQ+ desenvolveu uma forte cultura de informação e prevenção sobre o HIV devido ao histórico de ativismo, maior acesso a programas de saúde e redes de apoio. Isso favoreceu a aceitação do diagnóstico e o autocuidado. Nossos achados destacam a importância de promover a construção e fortalecimento de contextos sociais e comportamentais semelhantes na população heterossexual, visando ampliar o acesso ao tratamento, a aceitação do diagnóstico e o autocuidado

A literatura sugere que o isolamento social decorrente da viuvez pode aumentar o risco de declínio cognitivo, casamentos e uniões estáveis estão frequentemente associados a um risco menor de comprometimento cognitivo (Manaye et al., 2024; Debalkie Anmut et al., 2019). No presente estudo, não foi observada uma associação direta entre o estado civil e o comprometimento cognitivo ($p=0,94$), sendo a maioria dos participantes solteiros, divorciados ou viúvos. Esse achado sugere que outros fatores, além do estado civil, podem exercer maior influência sobre o comprometimento cognitivo na população analisada, como condições econômicas, nível educacional e histórico de saúde.

Dentre os determinantes socioeconômicos, a baixa renda tem sido identificada como um fator crítico para a vulnerabilidade cognitiva, uma vez que limitações financeiras podem restringir o acesso a cuidados de saúde e educação, além de dificultar a adesão ao tratamento. Vecchio et al. (2021) destacaram a alta prevalência de distúrbios neurocognitivos em países de baixa renda, enquanto Michael et al. (2022) observaram que, embora a TARV melhore alguns domínios cognitivos, os distúrbios continuam elevados em regiões de baixa renda. No presente trabalho a maioria dos pacientes com déficit cognitivo leve a grave apresenta renda de até dois salários-mínimos (93,1%) ($p=0,004$), corroborando evidências de que esse determinante socioeconômico contribui significativamente para a vulnerabilidade neurocognitiva em PVHA.

Além da renda, a escolaridade também se destaca como um determinante socioeconômico crucial na vulnerabilidade neurocognitiva de PVHA. Estudos indicam que adultos HIV-positivos com maior escolaridade apresentam menor risco de comprometimento neurocognitivo, especialmente em funções executivas e velocidade de processamento, devido à "reserva cognitiva" proporcionada pela educação (Kabuba et al., 2018) e níveis educacionais mais elevados estão associados a uma melhor conectividade funcional cerebral em adultos HIV-positivos, destacando o papel da escolaridade na promoção da resiliência cognitiva (Yang et al., 2022). Nossos achados corroboram essas evidências, uma vez que pacientes sem déficit cognitivo apresentam maior prevalência de ensino superior completo (34,8%; $p=0,005$), enquanto aqueles com déficit cognitivo leve a grave tendem a ter escolaridade limitada ao ensino fundamental (51,7%). Considerando que a baixa escolaridade é um fator estrutural de difícil reversão, estratégias que estimulem o fortalecimento da reserva cognitiva devem ser priorizadas como forma de mitigar o impacto do HIV no declínio neurocognitivo.

A associação entre infecções do SNC e comprometimento neurocognitivo em PVHA já está bem documentado na literatura (Le et al., 2016; Balaji et al., 2024). As infecções oportunistas do sistema nervoso central (SNC) foram mais frequentes em pacientes com déficits cognitivos leves a graves (17,4%). O histórico de infecções oportunistas, como neurotoxoplasmose e neurocriptococose, encontra-se mais prevalentes nos casos de déficit moderado a grave, onde o tratamento contra o HIV foi iniciado tardiamente, uma característica epidemiológica frequentemente associada às populações das regiões Norte e Nordeste do Brasil (Pascom et al., 2018). Embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p = 0,33$), o baixo número de casos pode ter limitado o poder estatístico para detectar associações.

A existência de infecções oportunistas indica a falta de adesão à TARV, com um reflexo de queda acentuada de CD4 (Damtie et al., 2013; Weissberg et al., 2018; Mouinga-Ondeme et al., 2024). Como os pacientes do estudo estão em estabilidade clínica pelo uso de TARV, o histórico de imunossupressão pode resultar em inflamação crônica persistente com impacto em longo prazo sobre o SNC. Não houve significância estatística nas contagens de CD4, CD8 e na razão CD4/CD8 ($p > 0,05$), embora tenha sido observada uma maior prevalência de CD4 abaixo de 350 células/mm³ em pacientes com déficits graves. A literatura sugere que nadires de CD4 baixos, especialmente abaixo de 200 células/mm³, aumentam o risco de HAND e comprometimento da substância branca (Ellis et al., 2011; Hassanzadeh-Behbahani et al., 2019). Apesar do CD8, não apresentar significância estatística, observamos aumento de 35,3% dos pacientes assintomáticos o que pode indicar uma ativação imunológica persistente, contribuindo para a inflamação crônica do SNC e patogênese de HAND (Schrier et al., 2015). Embora a razão CD4/CD8 não tenha mostrado significância, observamos que uma razão menor que 1, frequentemente associada à imunossenescência, contribui para o risco de HAND, conforme descrito em estudos prévios (Vassallo et al., 2017; Le et al., 2023).

A análise de regressão logística indicou uma associação significativa entre a contagem atual de CD4 e o risco de déficits neurocognitivos ($p = 0,023$). Estes achados destacam a importância de monitorar os marcadores imunológicos no manejo de HAND que identificaram correlações entre contagens baixas de CD4 e o risco aumentado de déficits cognitivos (Tsegaw et al., 2017; Le et al., 2023). Baseado na robustez de avaliação longitudinal, nossa análise gráfica (Figura 11-A) mostra um aumento gradual nas contagens de CD4 em todos os grupos, com uma recuperação mais pronunciada nos pacientes sem HAND, sugerindo melhor adesão à TARV e uma resposta imunológica mais eficaz (Pasternak et al., 2015). Em contraste, os pacientes com MND apresentaram recuperação limitada de CD4, possivelmente devido à adesão inadequada ao TARV, conforme relatado em estudos anteriores (Schrier et al., 2015; Vassallo et al., 2017; Kamal et al., 2017). Quanto às contagens de CD8 (Figura 11-B), houve uma redução gradual em todos os grupos, com o grupo sem HAND mantendo contagens mais altas. Os pacientes com MND mostraram uma queda mais acentuada, sugerindo esgotamento das células de CD8+ devido à ativação imunológica crônica, o que pode aumentar o risco de inflamação no SNC (Schrier et al., 2015; Rawson et al., 2015). Esses achados reforçam a hipótese de que a ativação crônica dos linfócitos CD8+ contribui para a neuroinflamação e a progressão de HAND. Da mesma maneira, a análise da razão CD4/CD8 (Figura 11-C) mostrou

aumento em todos os grupos, exceto em pacientes com MND, indicando recuperação imunológica comprometida. A literatura sugere que uma razão CD4/CD8 inferior a 1 está associada à progressão de HAND e à gravidade dos déficits cognitivos (Passos et al., 2020; Le et al., 2023). Nos pacientes sem HAND, a estabilização da razão indica um melhor controle imunológico e menor risco de deterioração neurocognitiva (Kundura et al., 2023), evidenciando sua relevância como preditor da função imunológica a longo prazo. Esses achados destacam a relação entre os parâmetros imunológicos e a progressão de HAND, visto que pacientes com MND apresentam uma recuperação imunológica mais limitada, possivelmente devido à maior ativação imunológica persistente (Kelly et al., 2014; Kamal et al., 2017). Este fenômeno ressalta a importância de intervenções para reduzir a ativação crônica e melhorar a adesão ao TARV, com o objetivo de atenuar os efeitos neurocognitivos associados à infecção pelo HIV.

O estudo comparativo entre as Fases 1 e 2 (tabela 5 e figura12), revelou que idade avançada, menor escolaridade e baixa renda, foram associados a um maior risco de déficits cognitivos. Além disso, constatou-se que a estabilidade das contagens de CD4 ao longo do tempo foi mais importante do que os valores absolutos para a proteção contra esses déficits. Em relação às diferenças, a Fase 2 utilizou critérios de exclusão mais rigorosos, como a eliminação de participantes com histórico de infecções do SNC o que permitiu uma análise mais precisa dos déficits neurocognitivos associados ao HIV. Uma contagem mais elevada de CD8 no grupo sem déficits neurocognitivos (Sem HAND) foi identificada como um possível fator protetor, e uma razão CD4/CD8 mais alta no grupo com distúrbio neurocognitivo leve (MND), sugeriu tentativas de recuperação imunológica, embora insuficientes para prevenir os déficits. Os achados sugerem que uma resposta imunológica ativa, com maior contagem de CD8 e estabilidade nas contagens de CD4 podem estar associadas a melhores desfechos cognitivos, conforme observados em outros estudos (Le et al. 2023; Serrano-Villar et al 2014). Enquanto a instabilidade imunológica e o esgotamento de CD8 parecem contribuir para déficits mais graves. A comparação entre as fases destaca a importância de controlar fatores de confusão ao estudar distúrbios neurocognitivos em pessoas vivendo com HIV.

8. CONCLUSÃO

Este estudo pioneiro na região do Amazonas destaca a importância dos fatores sociodemográficos e imunológicos na progressão do comprometimento neurocognitivo em indivíduos vivendo com HIV.

Nossas observações indicam que idade avançada, gênero feminino, baixo nível educacional e renda limitada estão associados a um aumento de déficits cognitivos. Marcadores imunológicos, como baixos níveis de CD4 e CD8, e diminuição da razão CD4/CD8 foram associados ao comprometimento cognitivo, devido um possível esgotamento imunológico e um risco elevado de neuroinflamação. Esses fatores aumentam a vulnerabilidade dos indivíduos, enfatizando a necessidade de políticas de saúde que abordem as desigualdades sociais em PVH.

Apesar das contribuições, o tamanho da amostra pode ter limitado a robustez das associações detectadas, requerendo cautela na interpretação dos resultados. Sugere-se que pesquisas futuras incluam amostras maiores e abordagens longitudinais, objetivando intervenções que combinem estratégias imunológicas, psicossociais e comportamentais para melhorar o manejo dos efeitos neurocognitivos do HIV.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Althoff. K. N. Smit. M. Reiss. P. & Justice. A. C. (2016). HIV and ageing: Improving quantity and quality of life. In *Current Opinion in HIV and AIDS* (Vol. 11. Issue 5. pp. 527–536). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000305>

Antinori. A. Arendt. G. Becker. J. T. Brew. B. J. Byrd. D. A. Cherner. M. Clifford. D. B. Cinque. P. Epstein. L. G. Goodkin. K. Gisslen. M. Grant. I. Heaton. R. K. Joseph. J. Marder. K. Marra. C. M.. McArthur. J. C. Nunn. M. Price. R. W. ... Wojna. V. E. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 69(18). 1789–1799. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b>

Araya G A, Carrasco A P, Loayza G C, Fernández S AM, Pérez C C, Lasso B M. Necesidades educativas de un grupo de personas viviendo con VIH: diagnóstico basado en la perspectiva de los usuarios y de los profesionales que los atienden [Identificação das necessidades educacionais entre pacientes com HIV e seus profissionais de saúde]. *Rev Med Chil*. Maio de 2013; 141(5):582-8. Espanhol. DOI: 10.4067/S0034-98872013000500005. PMID: 24089272.

Battistini Garcia SA, Guzman N. Acquired Immune Deficiency Syndrome CD4+ Count. 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30020661. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020661/>. Acesso em 24 de maio de 2024.

Becker JT, Kingsley L, Mullen J, Cohen B, Martin E, Miller EN, Ragin A, Sacktor N, Selnes OA, Visscher BR; Multicenter AIDS Cohort Study. Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology*. 2009 Oct 20;73(16):1292-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bd10e7. PMID: 19841381; PMCID: PMC2764414.

Bednar MM, Sturdevant CB, Tompkins LA, Arrildt KT, Dukhovlina E, Kincer LP, et al. Compartmentalization, Viral Evolution, and Viral Latency of HIV in the CNS. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015; 12:262–71.

Bekinschtein P. Cammarota M. Katze C. Slipczuk L. Rossato JI. Goldin A. Izquierdo I. Medina JH. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Feb 19;105(7):2711-6. doi: 10.1073/pnas.0711863105. Epub 2008 Feb 8. PMID: 18263738; PMCID: PMC2268201.

Bernardes. L. B. R. Figueiredo. B. Q. de. Amorim. D. L. F. Sartório. G. I. Sousa. L. G. V. & Almeida. M. G. de. (2021). Alterações cognitivas em pacientes soropositivos: uma revisão integrativa de literatura. *Research. Society and Development*. 10(15). e229101522911. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22911>

Bertolucci. P. H. F. Brucki. S. M. D. Campacci. S. R. & Juliano. Y. (1994). *O MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL EM UMA POPULAÇÃO GERAL IMPACTO DA ESCOLARIDADE*.

Beyrer. C. & Abdool Karim. Q. (2013). The changing epidemiology of HIV in 2013. In *Current Opinion in HIV and AIDS* (Vol. 8. Issue 4. pp. 306–310). <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e328361f53a>.

Biatto, N., Petenuci, D., & Vivan, R. Métodos laboratoriais para o diagnóstico da infecção por HIV. *Revista Terra & Cultura: Cadernos De Ensino E Pesquisa*, 38(especial), 201-217. 2022. Disponível em: <http://publicacoes.unifil.br/index.php/Revistatestes/article/view/2765>

Brasil 2022. (2022). *Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde Boletim Epidemiológico*.

Carlson. L. A. Briggs. J. A. G. Glass. B. Riches. J. D. Simon. M. N. Johnson. M. C. Müller. B. Grünewald. K. & Kräusslich. H. G. (2008). Three-Dimensional Analysis of Budding Sites and Released Virus Suggests a Revised Model for HIV-1 Morphogenesis. *Cell Host and Microbe*. 4(6). 592–599. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.10.013>

Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981 Jul 3;30(25):305-8. PMID: 6789108. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6789108/>.

Chemparthy. D. T. Kannan. M. Gordon. L. Buch. S. & Sil. S. (2021). Alzheimer's-like pathology at the crossroads of hiv-associated neurological disorders. In *Vaccines* (Vol. 9. Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080930>

Chen PP, Wei XY, Tao L, Xin X, Xiao ST, He N. Cerebral abnormalities in HIV-infected individuals with neurocognitive impairment revealed by fMRI. *Sci Rep*. 2023 Jun 26;13(1):10331. doi: 10.1038/s41598-023-37493-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10293263/>. Acesso em 30 de abril de 2024.

Childs EA, Lyles RH, Selnes OA, Chen B, Miller EN, Cohen BA, et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology*. 1999; 52:607–13.

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*. 2005; 63:907–13.

Christo PP. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e Aids. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56:242–7.996;2:404–10.

Coffin. J. & Swanstrom. R. (2013). HIV pathogenesis: Dynamics and genetics of viral populations and infected cells. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 3(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012526>

Cornea A. Lata I. Simu M. Rosca E. C. Assessment and Diagnosis of HIV-Associated Dementia. *Viruses*. 2023 Jan 28;15(2):378. doi: 10.3390/v15020378. PMID: 36851592; PMCID: PMC9966987.

Cristina I, Maliska A, Padilha MI, Vieira M. (2008). *PERCEPÇÕES E SIGNIFICADOS DO DIAGNÓSTICO E CONVÍVIO COM O HIV/AIDS Title: Perceptions and significations of the diagnosis and conviviality with HIV/AIDS* (Vol. 30. Issue 1).

Damtie D, Yismaw G, Woldeyohannes D, Anagaw B. Common opportunistic infections and their CD4 cell correlates among HIV-infected patients attending at antiretroviral therapy clinic of Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2013 Dec 14;6:534. doi: 10.1186/1756-0500-6-534. PMID: 24330921; PMCID: PMC3866565.

DebalkieAnimutM, Sorrie MB, Birhanu YW, Teshale MY. High prevalence of neurocognitive disorders observed among adult people living with HIV/AIDS in Southern Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoSOne*. 2019 Mar 18;14(3):e0204636. doi: 10.1371/journal.pone.0204636. PMID: 30883557; PMCID: PMC6422272.

Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999; 13:1249–53.

Duarte EAC, Benevides ML, Martins ALP, Duarte EP, Weller ABS, de Azevedo LOC, de Oliveira Thaís MER, Nunes JC. Female sex is strongly associated with cognitive impairment in HIV infection. *Neurol Sci.* 2021 May;42(5):1853-1860. doi: 10.1007/s10072-020-04705-x. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32929628.

Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, Collier AC, Gelman B, McArthur J, Morgello S, McCutchan JA, Grant I; CHARTER Group. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2011 Sep 10;25(14):1747-51. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834a40cd. PMID: 21750419; PMCID: PMC3867631.

Gannon. P. Khan. M. Z. & Kolson. D. L. (2011). Current understanding of HIV-associated neurocognitive disorders pathogenesis. *Current Opinion in Neurology.* 24(3). 275–283. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32834695fb>

Gascon. MRP et al. Avaliação neuropsicológica em pacientes com HIV com idade igual ou acima de 50 anos: Alto risco de HAND. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento.* Ano 05. Ed. 10. Vol. 10. pp. 147-165. Outubro de 2020. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/psicologia/avaliacao-neuropsicologica>. <https://doi.org/10.1002/gps.3787>

Harrison MJ, McArthur JC. *AIDS and neurology.* 1996

Hassanzadeh-Behbahani S, Shattuck KF, Bronshteyn M, Dawson M, Diaz M, Kumar P, Moore DJ, Ellis RJ, Jiang X. Low CD4 nadir linked to widespread cortical thinning in adults living with HIV. *Neuroimage Clin.* 2020; 25:102155. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102155. Epub 2019 Dec 27. PMID: 31901790; PMCID: PMC6948363.

Heaton RK, Ellis RJ, Tang B, Marra CM, Rubin LH, Clifford DB, et al. Twelve-year neurocognitive decline in HIV is associated with comorbidities, not age: a CHARTER study. *Brain.* 2023; 146:1121–31.

Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, Corkran SH, Duarte NA, Clifford DB, Woods SP, Collier AC, Marra CM, Morgello S, Mindt MR, Taylor MJ, Marcotte TD, Atkinson JH, Wolfson T, Gelman BB, McArthur JC, Simpson DM, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I; CHARTER

Group; HNRC Group. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol.* 2011 Feb;17(1):3-16. doi: 10.1007/s13365-010-0006-1.

Hens J, Jennes W, Kestens L. (2016). The role of NK cells in HIV-1 protection: Autologous, allogeneic or both? In *AIDS Research and Therapy* (Vol. 13. Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12981-016-0099-6>

Hunt PW. (2014). HIV and aging: Emerging research issues. In *Current Opinion in HIV and AIDS* (Vol. 9. Issue 4. pp. 302–308). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000072>

Jiang. G. (2021). High prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in São Paulo City. Brazil. *Rev. Bras. Neurol.* 57(1). 6–12. <https://www.researchgate.net/publication/350771262>

Kabuba N, Menon JA, Franklin DR, Lydersen S, Heaton RK, Hestad KA. Effect of age and level of education on neurocognitive impairment in HIV positive Zambian adults. *Neuropsychology.* 2018 Jul;32(5):519-528. doi: 10.1037/neu0000438. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29504779; PMCID: PMC6296371.

Kamal S, Locatelli I, Wandeler G, Sehhat A, Bugnon O, Metral M, Du Pasquier R, Gutbrod K, Cavassini M, Schneider MP; and the Swiss HIV Cohort Study. The Presence of Human Immunodeficiency Virus-Associated Neurocognitive Disorders Is Associated With a Lower Adherence to Combined Antiretroviral Treatment. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Apr 6;4(2):ofx070. doi: 10.1093/ofid/ofx070. PMID: 28584853; PMCID: PMC5450901.

Kaul M, Zheng J, Okamoto S, Gendelman HE, Lipton SA. HIV-1 infection and AIDS: consequences for the central nervous system. *Cell Death Differ.* 2005; 12:878–92.

Kaul M. HIV-1 associated dementia: update on pathological mechanisms and therapeutic approaches. *Current Opinion in Neurology.* 2009; 22:315–20.

Kelly CM, van Oosterhout JJ, Ngwalo C, Stewart RC, Benjamin L, Robertson KR, Khoo S, Allain TJ, Solomon T. HIV associated neurocognitive disorders (HAND) in Malawian adults and effect on adherence to combination anti-retroviral therapy: a cross sectional study. *PLoS*

One. 2014 Jun 10;9(6):e98962. doi: 10.1371/journal.pone.0098962. PMID: 24915530; PMCID: PMC4051684

Koup. R. A. Safrit. J. T. Cao. Y. Andrews. J. C. A. Mcleod. G. Borkowsky. W. Farthing. C. & Ho. D. D. (1994). Temporal Association of Cellular Immune Responses with the Initial Control of Viremia in Primary Human Immunodeficiency Virus Type 1 Syndrome. In *JOURNAL OF VIROLOGY* (Vol. 68. Issue 7).

Kundura L, Cezar R, Pastore M, Reynes C, Deverdun J, Le Bars E, Sotto A, Reynes J, Makinson A, Corbeau P. Low levels of peripheral blood activated and senescent T cells characterize people with HIV-1-associated neurocognitive disorders. *Front Immunol.* 2023 Oct 25;14:1267564. doi: 10.3389/fimmu.2023.1267564. PMID: 37954593; PMCID: PMC10634248.

Lackner. A. A. Lederman. M. M. & Rodriguez. B. (2012). HIV pathogenesis: The host. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2(9). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007005>

Laut K, Kirk O, Rockstroh J, Phillips A, Ledergerber B, Gatell J, et al. The EuroSIDA study: 25 years of scientific achievements. *HIV Med.* 2020; 21:71–83.

Lawrence DM, Major EO. HIV-1 and the brain: connections between HIV-1-associated dementia, neuropathology and neuroimmunology. *Microbes and Infection.* 2002; 4:301–8.

Le LT, Preço RW, Gisslén M, et al. Correlação entre a relação CD4/CD8 e o desempenho neurocognitivo durante a infecção precoce pelo HIV. *VIH Med.* 2023; 24 (4): 442-452. doi: 10.1111/hiv.13411. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hiv.13411>. Acesso em 25 de maio de 2024.

Le LT, Price RW, Gisslén M, Zetterberg H, Emu B, Fabre R, Christian P, Andersen S, Spudich S, Vassallo M. Correlation between CD4/CD8 ratio and neurocognitive performance during early HIV infection. *HIV Med.* 2023 Apr;24(4):442-452. doi: 10.1111/hiv.13411. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36134890.

Leite-Silva PR, Pinheiro RS, Barbosa-Ferreira JMB, Balieiro A, Sabidó M, Lacerda MVG, Chaves YO, Nogueira PA, Benzaken AS. Bone mass, fracture risk, and associated factors in

postmenopausal women living with HIV. *Menopause*. 2024 Jan 1;31(1):46-51. doi: 10.1097/GME.0000000000002293. Epub 2023 Dec 18. PMID: 38113435.

Loreto Sónia. (2012). A infecção por HIV-importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce. *Acta Farmacêutica Portuguesa. II* (1). 5–17.

Maartens. G. Celum. C. & Lewin. S. R. (2014). HIV infection: Epidemiology. pathogenesis. treatment. and prevention. *The Lancet*. 384(9939). 258–271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60164-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60164-1)

Mackiewicz. M. M. Overk. C. Achim. C. L. & Masliah. E. (2019). Pathogenesis of age-related HIV neurodegeneration. *Journal of NeuroVirology*. 25(5). 622–633. <https://doi.org/10.1007/s13365-019-00728-z>

Manaye M, Melese E, Wassie GT. The magnitude of neurocognitive disorders and associated factors among people living with HIV AIDS facilities in Bahir Dar City Ethiopia. *Sci Rep*. 2024 Aug 17;14(1):19058. doi: 10.1038/s41598-024-68909-3. PMID: 39154066; PMCID: PMC11330510.

Manches. O. Frleta. D. & Bhardwaj. N. (2014). Dendritic cells in progression and pathology of HIV infection. In *Trends in Immunology* (Vol. 35. Issue 3. pp. 114–122). <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.10.003>

Martínez-Banfi. M. Vélez. J. I. Perea. M. V. García. R. Puentes-Rozo. P. J. Mebarak Chams. M. & Ladera. V. (2018). Neuropsychological performance in patients with asymptomatic HIV-1 infection. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 30(5). 623–633. <https://doi.org/10.1080/09540121.2018.1428728>

Martin-Gayo. E. & Yu. X. G. (2017). Dendritic Cell Immune Responses in HIV-1 Controllers. In *Current HIV/AIDS Reports* (Vol. 14. Issue 1). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11904-017-0345-0>

Mateen FJ, Shinohara RT, Carone M, Miller EN, McArthur JC, Jacobson LP, Sacktor N; Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) Investigators. Neurologic disorders incidence in HIV+ vs HIV- men: Multicenter AIDS Cohort Study, 1996-2011. *Neurology*. 2012 Oct

30;79(18):1873-80. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f7b8. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23077015; PMCID: PMC3525315

McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, Nath A. HIV-associated neurocognitive disorders: 'mind the gap'. *Ann Neurol*. 2010; NA-NA.

McArthur JC. HIV dementia: an evolving disease. *Journal of Neuroimmunology*. 2004; 157:3–10.

McLaurin. K. A. Li. H. Booze. R. M. & Mactutus. C. F. (2019). Disruption of Timing: NeuroHIV Progression in the Post-cART Era. *Scientific Reports*. 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36822-1>

Memória. C. M. Yassuda. M. S. Nakano. E. Y. & Forlenza. O. V. (2013). Brief screening for mild cognitive impairment: Validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 28(1). 34–40.

Meyer AC, Njamnshi AK, Gisslen M, Price RW. Neuroimmunology of CNS HIV Infection: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2022; 13:843801.

Michael HU, Youbi E, Ohadoma SC, Ramlall S, Oosthuizen F, Polyakova M. A Meta-Analytic Review of the Effect of Antiretroviral Therapy on Neurocognitive Outcomes in Adults Living with HIV-1 in Low-and Middle-Income Countries. *Neuropsychol Rev*. 2022 Dec;32(4):828-854. doi: 10.1007/s11065-021-09527-y. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34757490.

Mina Y, Wu T, Hsieh HC, Hammoud DA, et al; NIH-DOD NeuroHIV Consortium. Association of White Matter Hyperintensities with HIV Status and Vascular Risk Factors. *Neurology*. 2021 Apr 6;96(14):e1823-e1834. doi: 10.1212/WNL.0000000000011702.

Miyada. S. Garbin. A. J. Í. Gatto. R. C. J. & Garbin. C. A. S. (2017). Treatment adherence in patients living with HIV/AIDS assisted at a specialized facility in Brazil. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 50(5). 607–612. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0266-2017>.

Mogensen. T. H. Melchjorsen. J. Larsen. C. S. & Paludan. S. R. (2010). *Open Access REVIEW Innate immune recognition and activation during HIV infection* (Vol. 7). <http://www.retrovirology.com/content/7/1/54>

Moir. S. Ho. J. Malaspina. A. Wang. W. DiPoto. A. C. O’Shea. M. A. Roby. G. Kottlil. S. Arthos. J. Proschan. M. A. Chun. T. W. & Fauci. A. S. (2008). Evidence for HIV-associated B cell exhaustion in a dysfunctional memory B cell compartment in HIV-infected viremic individuals. *Journal of Experimental Medicine*. 205(8). 1797–1805. <https://doi.org/10.1084/jem.20072683>

Molsberry SA, Cheng Y, Kingsley L, Jacobson L, Levine AJ, Martin E, Miller EN, Munro CA, Ragin A, Sacktor N, Becker JT; Neuropsychology Working Group of the Multicenter AIDS Cohort Study. Neuropsychological phenotypes among men with and without HIV disease in the multicenter AIDS cohort study. *AIDS*. 2018 Jul 31;32(12):1679-1688. doi: 10.1097/QAD.0000000000001865. PMID: 29762177; PMCID: PMC6082155.

Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999; 13:1933–42.

Mouinga-Ondeme A, Longo-Pendy NM, Moussadji Kinga IC, Ngoubangoye B, Moussavou-Boundzanga P, Boundenga L, Diane A, Sica J, Mfouo-Tynga IS, Ngoungou EB. Risk Factors Associated with Opportunistic Infections among People Living with HIV/AIDS and Receiving an Antiretroviral Therapy in Gabon, Central Africa. *Viruses*. 2024 Jan 4;16(1):85. doi: 10.3390/v16010085. PMID: 38257785; PMCID: PMC10819398.

Naif. H. M. (2013). Pathogenesis of HIV infection. *Infectious Disease Reports*. 5(SUPPL.1). 26–30. <https://doi.org/10.4081/idr.2013.s1.e6>

Navia BA, Price RW. The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as the presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol*. 1987; 44:65–9.

Ndinda C, Uzodike UO, Chimbwete C, Pool R, Microbicide Development Programme. Gender relations in the context of HIV/AIDS in rural South Africa. *AIDS Care*. 2007; 19:844–9.

Nightingale. S. Winston. A. Letendre. S. Michael. B. D. McArthur. J. C. Khoo. S. & Solomon. T. (2014). Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. In *The Lancet Neurology* (Vol. 13. Issue 11. pp. 1139–1151). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70137-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70137-1).

Obeagu EI, Obeagu, GU. Counting Cells, Shaping Fates: CD4/CD8 Ratios in HIV. *Elite Journal of Scientific Research and Review*, 2024; 2(1): 37-50. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/378706621_Counting_Cells_Shaping_Fates_CD4CD8_Ratios_in_HIV. Acesso em 25 de maio de 2024.

O'Connor EE, Sullivan EV, Chang L, Hammoud DA, et al. Imaging of Brain Structural and Functional Effects in People with Human Immunodeficiency Virus. *J Infect Dis*. 2023 Mar 17;227(Suppl 1): S16-S29. doi: 10.1093/infdis/jiac387. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36930637/>. Acesso em 18 de maio de 2024.

Oliveira R. D. S. M. De. Benzaken. A. S. Saraceni. V. & Sabidó. M. (2015). Hiv/aids epidemic in the state of Amazonas: Characteristics and trends from 2001 to 2012. In *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* (Vol. 48. pp. 70–78). Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0121-2013>

Olivier IS, Cacabelos R, Naidoo V. Risk Factors and Pathogenesis of HIV-Associated Neurocognitive Disorder: The Role of Host Genetics. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 14;19(11):3594. doi: 10.3390/ijms19113594. PMID: 30441796; PMCID: PMC6274730.

Pantophlet. R. & Burton. D. R. (2006). GP120: Target for neutralizing HIV-1 antibodies. In *Annual Review of Immunology* (Vol. 24. pp. 739–769). <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090557>

Parrish C. Nelson E. Faustin Z. Stern J. Kasozi J. Klabbers r. Masereka S. Tsai AC. Bassett IV. O'Laughlin KN. Social Support and Linkage to HIV Care Following Routine HIV Testing in a Ugandan Refugee Settlement. *AIDS Behav*. 2022 Aug;26(8):2738-2745. doi: 10.1007/s10461-022-03608-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35175438/>.

Pascom ARP, Meireles MV, Benzaken AS. Sociodemographic determinants of attrition in the HIV continuum of care in Brazil. in 2016. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May; 97(1S Suppl 1): S69-S74. doi: 10.1097/MD.00000000000009857. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5991540/>.

Pascom ARP, Meireles MV, Benzaken AS. Sociodemographic determinants of attrition in the HIV continuum of care in Brazil. in 2016. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May; 97(1S Suppl 1):

S69-S74. doi: 10.1097/MD.00000000000009857. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5991540/>.

Pascom ARP, Meireles MV, Benzaken AS. Sociodemographic determinants of attrition in the HIV continuum of care in Brazil, in 2016. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(1S Suppl 1):S69-S74. doi: 10.1097/MD.00000000000009857. PMID: 29912818; PMCID: PMC5991540.

Pascom. E. J. (2016). HIV and aging. In *International Journal of Infectious Diseases* (Vol. 53. pp. 61–68). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.004>

Passos DF, Bremm JM, da Silveira LL, Jantsch MH, da Silva JLG, Disconzi E, Rezer JFP, Schwarzbald AV, Marques ACF, Schetinger MRC, Leal DBR. CD4/CD8 ratio, comorbidities, and aging in treated HIV infected individuals on viral suppression. *J Med Virol*. 2020 Dec;92(12):3254-3264. doi: 10.1002/jmv.25911. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32314818.

Pasternak AO, de Bruin M, Bakker M, Berkhout B, Prins JM. High Current CD4+ T Cell Count Predicts Suboptimal Adherence to Antiretroviral Therapy. *PLoS One*. 2015 Oct 15;10(10):e0140791. doi: 10.1371/journal.pone.0140791. PMID: 26468956; PMCID: PMC4607457.

Petersen KJ, Metcalf N, Cooley S, Tomov D, Vaida F, Paul R, Ances BM. Accelerated Brain Aging and Cerebral Blood Flow Reduction in Persons With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 16;73(10):1813-1821. doi: 10.1093/cid/ciab169. PMID: 33621317; PMCID: PMC8599198.

Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, Foust E, Wolf L, Williams D, Ashby R, O'Dowd JO, McPherson JT, Stalzer B, Hightow L, Miller WC, Eron JJ Jr, Cohen MS, Leone PA. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Engl J Med*. 2005 May 5;352(18):1873-83. doi: 10.1056/NEJMoa042291. PMID: 15872202.

Prevedel L, Ruel N, Castellano P, Smith C, Malik S, Villeux C, et al. Identification, Localization, and Quantification of HIV Reservoirs Using Microscopy. *Curr Protoc Cell Biol*. 2019;82: e64.

Rawson TM, Dubb S, Pozniak A, Kelleher WP, Mandalia S, Gazzard B, Barber TJ. Assessing the role of peripheral CD8 T cells in neurocognitive impairment in HIV-infected men who have

sex with men: data from the MSM Neurocog Study. *Int J STD AIDS*. 2015 Feb;26(2):128-32. doi: 10.1177/0956462414531934. Epub 2014 Apr 22. PMID: 24759562.

Rojas-Celis V, Valiente-Echeverría F, Soto-Rifo R, Toro-Ascuy D. New Challenges of HIV-1 Infection: How HIV-1 Attacks and Resides in the Central Nervous System. *Cells*. 2019; 8:1245.

Rosca EC, Tadger P, Cornea A, Tudor R, Oancea C, Simu M. International HIV Dementia Scale for HIV-Associated Neurocognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jun 20;11(6):1124. doi: 10.3390/diagnostics11061124. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34202994/>. Acesso em 18 de maio de 2024.

Rubin. L. H. Sundermann. E. E. & Moore. D. J. (2019). The current understanding of overlap between characteristics of HIV-associated neurocognitive disorders and Alzheimer's disease. *Journal of NeuroVirology*. 25(5). 661–672. <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0702-9>

Rubin. L. H. Sundermann. E. E. & Moore. D. J. (2019). The current understanding of overlap between characteristics of HIV-associated neurocognitive disorders and Alzheimer's disease. *Journal of NeuroVirology*. 25(5). 661–672. <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0702-9>

Sabatté. J. Ceballos. A. Raiden. S. Vermeulen. M. Nahmod. K. Maggini. J. Salamone. G. Salomón. H. Amigorena. S. & Geffner. J. (2007). Human Seminal Plasma Abrogates the Capture and Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 to CD4 + T Cells Mediated by DC-SIGN. *Journal of Virology*. 81(24). 13723–13734. <https://doi.org/10.1128/jvi.01079-07>

Sacktor N, Skolasky RL, Seaberg E, Munro C, Becker JT, Martin E, Ragin A, Levine A, Miller E. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*. 2016 Jan 26;86(4):334-40. doi: 10.1212/WNL.0000000000002277. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26718568; PMCID: PMC4776086.

Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol*. 2002;8 Suppl 2:115–21.

Sacktor NC, Bacellar H, Hoover DR, Nance-Sproson TE, Selnes OA, Miller EN, et al. Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. *J Neurovirol*.

Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, Haughey N, Slusher B, Pletnikov M, et al. HIV-associated neurocognitive disorder — pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12:234–48.

Schouten. J. Cinque. P. Gisslen. M. Reiss. P. & Portegies. P. (2011). HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: A review. *AIDS*. 25(5). 561–575. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283437f9a>

Schrier RD, Hong S, Crescini M, Ellis R, Pérez-Santiago J, Spina C, Letendre S; HNRP Group. Cerebrospinal fluid (CSF) CD8+ T-cells that express interferon-gamma contribute to HIV associated neurocognitive disorders (HAND). *PLoS One*. 2015 Feb 26;10(2):e0116526. doi: 10.1371/journal.pone.0116526. PMID: 25719800; PMCID: PMC4342256.

Schrier. R. D. Gupta. S. Riggs. P. Cysique. L. A. Letendre. S. Jin. H. Spector. S. A. Singh. K. K. Wolfson. T. Wu. Z. Hong. K. X. Yu. X. Shi. C. & Heaton. R. K. (2012). The influence of HLA on HIV-associated neurocognitive impairment in Anhui. China. *PLoS ONE*. 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032303>

Sierra. S. Kupfer. B. & Kaiser. R. (2005). Basics of the virology of HIV-1 and its replication. In *Journal of Clinical Virology* (Vol. 34. Issue 4. pp. 233–244). <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.09.004>

Simioni. S. Cavassini. M. Annoni. J. M. Rimbault Abraham. A. Bourquin. I. Schiffer. V. Calmy. A. Chave. J. P. Giacobini. E. Hirschel. B. & Du Pasquier. R. A. (2010). Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 24(9). 1243–1250. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283354a7b>

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

Sundquist. W. I. & Kräusslich. H. G. (2012). HIV-1 assembly. budding. and maturation. In *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* (Vol. 2. Issue 7). Cold Spring Harbor Laboratory Press. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006924>

Swanstrom. R. & Coffin. J. (2012). HIV-1 pathogenesis: The virus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2(12). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007443>

Tomaras. G. D. Yates. N. L. Liu. P. Qin. L. Fouda. G. G. Chavez. L. L. Decamp. A. C. Parks. R. J.. Ashley. V. C. Lucas. J. T. Cohen. M. Eron. J. Hicks. C. B. Liao. H.-X. Self. S. G. Landucci. G. Forthal. D. N. Weinhold. K. J. Keele. B. F. ... Haynes. B. F. (2008). Initial B-Cell Responses to Transmitted Human Immunodeficiency Virus Type 1: Virion-Binding Immunoglobulin M (IgM) and IgG Antibodies Followed by Plasma Anti-gp41 Antibodies with Ineffective Control of Initial Viremia. *Journal of Virology*. 82(24). 12449–12463. <https://doi.org/10.1128/jvi.01708-08>

Tovo CV, Santos de DOS, Mattos AZ DE, Mattos AA DE, Santos BR, Galperim B. Avaliação da imunidade celular nos pacientes Co-Infetados pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2007Apr;44(2):113–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032007000200005>

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. *J Psychiatr Res*. 2017 Feb;85:37-41. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.10.016. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27821271.

Turville. S. G. Cameron. P. U. Handley. A. Lin. G. Pöhlmann. S. Doms. R. W. & Cunningham. A. L. (2002). Diversity of receptors binding HIV on dendritic cell subsets. *Nature Immunology*. 3(10). 975–983. <https://doi.org/10.1038/ni841>

Uleri E, Mei A, Mameli G, Poddighe L, Serra C, Dolei A. HIV Tat acts on endogenous retroviruses of the W family and this occurs via Toll-like receptor 4: inference for neuroAIDS. *AIDS*. 2014; 28:2659–70.

UNAIDS, Brasil., p. 1–7, 2022.

UNAIDS. Estatísticas globais do HIV. Joint United Nations Program on HIV/AIDS.

Vassallo M, Fabre R, Durant J, Lebrun-Frenay C, Joly H, Ticchioni M, DeSalvador F, Harvey-Langton A, Dunais B, Laffon M, Cottalorda J, Dellamonica P, Pradier C. A decreasing CD4/CD8 ratio over time and lower CSF-penetrating antiretroviral regimens are associated with a higher risk of neurocognitive deterioration, independently of viral replication. *J*

Neurovirol. 2017 Apr;23(2):216-225. doi: 10.1007/s13365-016-0490-z. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27815816.

Vastag Z, Fira-Mladinescu O, Rosca EC. HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND): Obstacles to Early Neuropsychological Diagnosis. *Int J Gen Med*. 2022 Apr 15; 15:4079-4090. doi: 10.2147/IJGM.S295859. PMID: 35450033; PMCID: PMC9017704.

Vecchio A, Sacktor N, Saylor D, Robertson K. Neurocognitive Complications of HIV Infection in Low-Income Countries. *Curr Top BehavNeurosci*. 2021;50:225-244. doi: 10.1007/7854_2019_92. PMID: 31297744.

Wang. Y. Liu. M. Lu. Q. Farrell. M. Lappin. J. M. Shi. J. Lu. L. & Bao. Y. (2020). Global prevalence and burden of HIV-associated neurocognitive disorder: A meta-analysis. *Neurology*. 95(19). E2610–E2621. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010752>

Wang. Y. Liu. M. Lu. Q. Farrell. M. Lappin. J. M. Shi. J. Lu. L. & Bao. Y. (2020). Global prevalence and burden of HIV-associated neurocognitive disorder: A meta-analysis. *Neurology*. 95(19). E2610–E2621. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010752>

Weissberg D, Mubiru F, Kambugu A, Fehr J, Kiragga A, von Braun A, Baumann A, Kaelin M, Sekaggya-Wiltshire C, Kanya M, Castelnuovo B. Ten years of antiretroviral therapy: Incidences, patterns and risk factors of opportunistic infections in an urban Ugandan cohort. *PLoS One*. 2018 Nov 1;13(11):e0206796. doi: 10.1371/journal.pone.0206796. PMID: 30383836; PMCID: PMC6211746.

Williams ME, Stein DJ, Joska JA, Naudé PJW. Cerebrospinal fluid immune markers and HIV-associated neurocognitive impairments: A systematic review. *J Neuroimmunol*. 2021 Sep 15;358:577649. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577649. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34280844.

Williams. M. E. Stein. D. J. Joska. J. A. & Naudé. P. J. W. (2021). Cerebrospinal fluid immune markers and HIV-associated neurocognitive impairments: A systematic review. In *Journal of Neuroimmunology* (Vol. 358). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577649>.

Williams. M. E. Stein. D. J. Joska. J. A. & Naudé. P. J. W. (2021). Cerebrospinal fluid immune markers and HIV-associated neurocognitive impairments: A systematic review. In *Journal of Neuroimmunology* (Vol. 358). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577649>.

Xie. T. Yan. H. & Wang. G. (2021). Translation and validation: Chinese version of the hiv-related social support scale. *International Journal of General Medicine*. 14. 4025–4030. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S318766>

Xu. W. Santini. P. A. Sullivan. J. S. He. B. Shan. M. Ball. S. C. Dyer. W. B. Ketas. T. J. Chadburn. A. Cohen-Gould. L. Knowles. D. M. Chiu. A. Sanders. R. W. Chen. K. & Cerutti. A. (2009). HIV-1 evades virus-specific IgG2 and IgA responses by targeting systemic and intestinal B cells via long-range intercellular conduits. *Nature Immunology*. 10(9). 1008–1017. <https://doi.org/10.1038/ni.1753>

Yang FN, Hassanzadeh-Behbahani S, Kumar P, Moore DJ, Ellis RJ, Jiang X. The impacts of HIV infection, age, and education on functional brain networks in adults with HIV. *J Neurovirol*. 2022 Apr;28(2):265-273. doi: 10.1007/s13365-021-01039-y. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044643; PMCID: PMC9584140.

Zayyad Z, Spudich S. Neuropathogenesis of HIV: From Initial Neuroinvasion to HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND). *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015; 12:16–24.

10. APÊNDICES E ANEXOS

Anexo 1- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL "DOUTOR HEITOR VIEIRA DOURADO"</p> </div> <div style="text-align: right;">  </div> </div>										
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP										
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA										
Título da Pesquisa: Avaliação de Fragilidade e Doenças Neurocognitivas das pessoas vivendo com HIV										
Pesquisador: CHRISTIANE RODRIGUES DA SILVA										
Área Temática:										
Versão: 2										
CAAE: 58452622.0.0000.0005										
Instituição Proponente: Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/IMT/AM										
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio										
DADOS DO PARECER										
Número do Parecer: 5.517.782										
Apresentação do Projeto:										
Trata-se da submissão da resposta às pendências apontadas na primeira avaliação deste colegiado. Não há alterações substanciais no escopo, objetivos, métodos ou procedimentos gerais do estudo.										
Situação do Parecer:										
Aprovado										
Necessita Apreciação da CONEP:										
Não										
<p>MANAUS, 08 de Julho de 2022</p> <hr style="width: 30%; margin: 10px auto;"/> <p style="text-align: center;">Assinado por: Marilaine Martins (Coordenador(a))</p>										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25</td> <td>CEP: 69.040-000</td> </tr> <tr> <td>Bairro: D. Pedro I</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: AM</td> <td>Município: MANAUS</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (92)2127-3572</td> <td>Fax: (92)2127-3572</td> </tr> <tr> <td></td> <td>E-mail: cep@fmt.am.gov.br</td> </tr> </table>	Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25	CEP: 69.040-000	Bairro: D. Pedro I		UF: AM	Município: MANAUS	Telefone: (92)2127-3572	Fax: (92)2127-3572		E-mail: cep@fmt.am.gov.br
Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25	CEP: 69.040-000									
Bairro: D. Pedro I										
UF: AM	Município: MANAUS									
Telefone: (92)2127-3572	Fax: (92)2127-3572									
	E-mail: cep@fmt.am.gov.br									
<small>Página 05 de 05</small>										

Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

CÓDIGO DO PACIENTE: _____	DATA: _____	 
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE		
I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DE PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL		
1. NOME DO PARTICIPANTE _____		
IDENTIDADE Nº _____ CPF: _____ SEXO: () MASCULINO () FEMININO		
DATA NASCIMENTO ____/____/____		
ENDEREÇO _____ Nº _____ APTO _____		
BAIRRO _____ CEP _____		
CIDADE _____ ESTADO _____		
TELEFONE: DDD (____) _____		
2. RESPONSÁVEL LEGAL _____		
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) _____		
IDENTIDADE Nº _____ CPF: _____ SEXO: () MASCULINO () FEMININO		
DATA NASCIMENTO ____/____/____		
ENDEREÇO _____ Nº _____ APTO _____		
BAIRRO _____ CEP _____		
CIDADE _____ ESTADO _____		
(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/12 CNS/MS)		
I - DADOS SOBRE A PESQUISA E PESQUISADOR		
1. Resumo		
O HIV deixou de ser uma doença mortal para ser uma doença crônica com maior longevidade, e o tratamento antirretroviral não está associado à cura, comprometendo ainda mais a qualidade de vida, levando ao envelhecimento precoce e doenças cognitivas associadas. O objetivo do projeto é determinar a prevalência de distúrbios neurológicos em pessoas vivendo com HIV atendidos na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado e avaliar exames do sangue e do líquor como fatores relacionados às formas graves da doença.		
2. Esclarecimentos		
Convidamos o (a) Sr (a) a participar da pesquisa Avaliação de Fragilidade e Doenças Neurocognitivas das pessoas vivendo com HIV . Este estudo se encontra sob a responsabilidade da pesquisadora Dra. Christiane Rodrigues da Silva (endereço: Av. Pedro Teixeira, Dom Pedro, Nº 25, Fundação de Medicina Tropical FMT-HVD), telefone (92) 2127-3555, e-mail: christianerdasilva@hotmail.com), e do orientador Prof. Dr. Paulo Afonso Nogueira (e-mail: paulonogueirafiocruz@gmail.com), e tem por objetivo relacionar o envelhecimento precoce com distúrbios neurológicos em pacientes vivendo com HIV. Sinta-se à vontade para esclarecer quaisquer dúvidas antes de decidir sobre a sua participação no estudo entrando em contato com os pesquisadores. Fique tranquilo, nós não compartilharemos suas informações e não tornaremos público qualquer detalhe sobre você.		
3. Duração da pesquisa: 24 meses		
4. Justificativa		
O elevado número de alterações neurocognitivas em pacientes com diagnóstico de HIV, associado ao envelhecimento, conferem um impacto na qualidade de vida e desempenho de atividades diárias. O projeto se propõe a determinar o índice de fragilidade em pacientes que evoluem com envelhecimento precoce e disfunção neurocognitiva, os quais buscam atendimento na Fundação de Medicina Tropical, em Manaus-Amazonas, buscando um tratamento mais assertivo e a consequente melhora na qualidade de vida.		
5. Objetivo da pesquisa		
Geral: Determinar a prevalência de distúrbios neurocognitivos em pessoas vivendo com HIV.		
Específicos: Determinar a disfunção neurocognitiva, avaliar o comprometimento neurológico através de exames de imagem e investigar o escape de vírus no líquor como fator agravante da disfunção grave.		
Rubrica do Pesquisador Responsável: _____	Página 1/3	
Rubrica do Participante da Pesquisa ou do Representante Legal: _____		1

CÓDIGO DO PACIENTE:

DATA:



6. Procedimentos:

Caso você aceite participar dessa pesquisa serão aplicados testes neurocognitivos, com avaliação neurológica e neuropsicológica na primeira etapa do projeto. A segunda etapa do projeto consiste em selecionar os pacientes com distúrbios neurocognitivos leves a moderados para uma avaliação neurológica mais direcionada, com a realização de exames de ressonância magnética de crânio e indicação de punção lombar para coleta de líquido. No exame de coleta de líquido, será inserida lentamente na região lombar uma fina agulha, de onde o líquido irá escorrer e pingar através da agulha, sendo recolhido 4,0 mL em um tubo de ensaio esterilizado. O material será coletado em 3 frascos: 1mL para citológico diferencial; 1mL para bioquímica (glicose e proteínas); 2mL para microbiológico (bacterioscópico e bacteriológico), e faz parte da rotina de acompanhamento de pacientes com problemas neurológicos. Ao término do procedimento o paciente deverá se manter em repouso por um período de 3-4 horas, sendo posteriormente encaminhado a sua residência, com a prescrição de medicação caso seja necessário.

7. Participação Voluntária e Recrutamento dos participantes:

Mesmo se você concordar em participar do estudo e depois quiser interromper sua participação ou retirar-se consentimento, tudo bem. Não tem problema. Você pode fazer isso a qualquer momento (verbalmente ou por escrito) sem dar aviso ou explicar a razão.

8. Riscos:

*Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são gerar cansaço ou aborrecimento ao responder questionário; constrangimento ao se expor durante a realização de testes; discriminação a partir do conteúdo revelado e risco da quebra de sigilo. As providências para minimizar os riscos serão limitar o acesso aos prontuários apenas pelo tempo, quantidade e qualidade das informações específicas para a pesquisa. garantir a não violação e a integridade dos seus documentos.

*Na realização da ressonância magnética de crânio pode ser utilizado o contraste intravenoso, com o risco de reação alérgica, náuseas, vômito, coceiras, tontura e edema facial ou choque anafilático. Para minimizar os riscos, o exame será realizado em um ambiente com equipe médica que forneça socorro imediato, se necessário.

*Os efeitos adversos mais comuns que podem ocorrer após a punção lombar são dor de cabeça, enjoos e vômitos que podem ser evitados com repouso absoluto, assim como dor e desconforto que podem ser atenuados com analgésicos receitados pelo médico. Durante o procedimento de coleta de dados o (a) Sr.

(a) estará sempre acompanhado por um dos pesquisadores que lhe prestará toda a assistência necessária ou acionará pessoal competente para isto, e lhe será dado tempo para que possa refletir e consultar seu familiar ou acompanhante para que possam ajudá-lo na tomada de decisão.

9. Benefícios:

Caso o (a) Sr. (a) aceite participar, estará gerando benefícios à sociedade e aos futuros pacientes, possibilitando um melhor prognóstico da doença, a readequação do tratamento e utilização de medicamentos específicos.

10. Compensação:

Nenhum pagamento será fornecido para participar deste estudo. Consulta médica e serviços de encaminhamento adequados estarão disponíveis, independentemente de sua decisão sobre a participação neste estudo. Mas, caso você tenha algum prejuízo em participar desta pesquisa, converse com um de nossos pesquisadores para que ele possa lhe ajudar.

11. Declaração de Confidencialidade:

Registros sobre sua participação serão usados apenas para o propósito deste projeto de pesquisa. Seu nome não será usado em nenhum formulário de estudo ou rótulos em amostras de laboratório ou em qualquer relatório. Caso aceite participar do estudo, forneceremos um número de identificação a você que será usado para identificar a amostra de sangue no laboratório. Cada participante tem um número único. Qualquer informação será mantido confidencial. Somente membros da equipe terão acesso às informações que vinculem seu nome com o seu número de estudo.

12. Armazenamento e gerenciamento de amostras de diversos tipos de materiais humanos:

Para cumprir o objetivo do trabalho precisamos coletar amostras de sangue e de líquido para as análises de laboratório, mas também pretendemos armazenar para novas pesquisas visando compreender melhor o impacto do HIV no seu corpo. As amostras biológicas cedidas pelo Sr(a) serão armazenadas em biorrepositório (FMT-HVD) onde ficarão guardadas durante o período de 5 anos, sob responsabilidade da pesquisadora principal, Dra. Christiane e Dr. Paulo Afonso Nogueira, para a realização deste projeto de pesquisa. Caso o Sr(a) concorde, haverá ainda a possibilidade de as amostras coletadas serem utilizadas em estudos futuros aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa, e você será avisado quando novos estudos forem realizados com o seu sangue ou líquido. Para isso, torna-se necessário que o Sr(a) escolha a alternativa que melhor condiz com sua participação neste estudo:

Rubrica do Pesquisador Responsável:

Página 2/3

Rubrica do Participante da Pesquisa ou do Representante Legal: _____

2

CÓDIGO DO PACIENTE:

DATA:



a) Você permite o armazenamento de parte da amostra de sangue para outras pesquisas com objetivos de entender sobre a fatores de risco doença neurocognitiva grave:

() sim, dou o consentimento autorizando o armazenamento e a utilização do material biológico humano para os novos testes.

() não, não dou consentimento para o armazenamento e a utilização do material biológico humano para novos testes.

b) Quer que o pesquisador responsável entre em contato para adquirir novo termo de consentimento livre e esclarecido do sr(a)?

() sim, quero ser avisado.

() sim, quero ser contactado para assinatura de novo consentimento a cada nova pesquisa.

Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço Av. Pedro Teixeira, Dom Pedro, nº 25. CEP 69040-000 Telefone (92) 2127-3555, e-mail: christianerdasilva@hotmail.com. Poderá ainda entrar em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado** Av. Pedro Teixeira, Dom Pedro, Nº 25. CEP 69040-000 Telefone (92) 2127-3572, E-mail: cep@fmt.am.gov.br Horário de Funcionamento: 2a a 6a de 08 às 14h.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO:

Eu, _____, dei consentimento informado para participar da pesquisa "Avaliação de Fragilidade e Doenças Neurocognitivas das pessoas vivendo com HIV", tendo ouvido explicação dada por _____ e entendido os detalhes de projeto de pesquisa a respeito de: objetivos da pesquisa, etapas e procedimentos que devo seguir, benefícios, incentivos a serem fornecidos (nenhum) e despesas pelas quais sou responsável.

Eu posso desistir de participar ou recusar-me a participar desta pesquisa em qualquer tempo sem quaisquer consequências e sem qualquer perda de direito de receber serviços médicos e cuidados no futuro. Se tiver dúvida relacionada a procedimentos de pesquisa posso entrar em contato com o pesquisador principal.

Eu entendi todas as informações contidas na Folha de Informações do Participante e este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome Assinatura do participante ou digital

Data ____/____/____



Polegar do paciente

DECLARAÇÃO DE TESTEMUNHA

Eu testemunhei a leitura precisa do formulário de consentimento para o possível participante, que teve a oportunidade de fazer perguntas. Eu confirmo o consentimento livre em participar do estudo.

Assinatura da testemunha: _____

DECLARAÇÃO DO DESTINATÁRIO DE CONSENTIMENTO

Eu, _____, defini e expliquei ao voluntário os procedimentos deste estudo, seus objetivos e os riscos e benefícios associados à sua participação e informei que a confidencialidade será preservada, que é livre para desistir em qualquer tempo sem afetar os cuidados que ele / ela receberá. Seguindo as definições e explicações, o voluntário concorda em participar deste estudo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou de seu representante legal para participação neste estudo. Declaro também que toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)"

Nome Assinatura do Pesquisador _____ Data: ____/____/____

Rubrica do Pesquisador Responsável:

Página 3/3

3

Rubrica do Participante da Pesquisa ou do Representante Legal: _____

Anexo 3 – Anamnese e Questionário Socioeconômico



FMT-HVD
Fundação de Medicina Tropical
Dr. Heitor Vieira Dourado



Instituto de Pesquisa Clínica
Carlos Borborema

PROJETO - NEUROCOGNIÇÃO EM HIV

Nome: _____ Código: _____
Prontuário: _____ Telefone: _____
Nome social: _____ Data da Entrevista: ___/___/20___
DN: ___/___/___ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

I. Sexo biológico:

1. () Masculino 2. () Feminino

II. Identidade de Gênero:

1. () Masculino 2. () Feminino 3. () Transgênero 4. () Não-binário

III. Orientação sexual:

1. () Heterossexual 2. () Homossexual 3. () Bissexual 4. () Pansexual
5. () Assexual

IV. Estado civil:

1. () solteiro (a) 2. () casado (a) ou em união estável 3. () viúvo(a)
4. () outros _____

V. Raça:

1. () branca 2. () preta 3. () amarela 4. () parda
5. () indígena Etnia: _____

VI Renda familiar:

1. () Sem renda
2. () Até 1 salário-mínimo
3. () Mais de 1 a 2 salários-mínimos
4. () Mais de 2 a 3 salários-mínimos
5. () Mais de 3 a 5 salários-mínimos
6. () Mais de 5 e 10 salários-mínimos
7. () Mais de 10 a 20 salários-mínimos
8. () Acima de 20 salários-mínimos

VII. Trabalho / Ocupação

1. () Em atividade (Empregado CLT)
2. () Desempregado
3. () Aposentado por tempo de serviço
4. () Aposentado por doença ou invalidez
5. () Autônomo
6. () Do lar



Ministério da Saúde
FIUCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ILMD INSTITUTO LEÔNIDAS
& MARIA DEANE
Fiocruz Amazônia



FMT-HVD
Fundação de Medicina Tropical
Dr. Heitor Vieira Dourado



Instituto de Pesquisa Clínica
Carlos Borborema

VIII. Escolaridade:

1. () Nenhuma
2. () Ensino fundamental incompleto
3. () Ensino fundamental completo
4. () Ensino Médio Incompleto
5. () Ensino Médio completo
6. () Ensino superior incompleto
7. () Ensino superior completo
8. () Pós-graduação

IX. Data do diagnóstico: ___/___/___

X. CD4 no diagnóstico: _____

XI. Carga viral no diagnóstico: _____

XII. CD4 no estudo (dia da triagem): _____

XIII. Carga viral no estudo (dia da triagem): _____

XIV. Exposição a substâncias:

1. () Não
2. () Sim.

XV. Quais substâncias já foram utilizadas?

1. () Álcool
2. () Tabaco
3. () Crack
4. () Maconha
5. () Cocaína
6. () Anfetaminas
7. () LSD
8. () Éxtase
9. () Outros _____

XVI. Tempo de exposição às substâncias de abuso: _____

XVII. Última exposição: _____

XVIII. Doenças oportunistas prévias:

1. () Não
2. () Sim.

XIX. Você teve COVID-19?

1. () Não
2. () Sim

XX. Você foi internado?

1. () Não
2. () Sim Se sim, quantos dias? _____

XXI. Quais doenças oportunistas prévias?

1. () Não se aplica
2. () Neurotoxoplasmose



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ILMD
INSTITUTO LEÔNIDAS
& MARIA DEANE
Fiocruz Amazônia



FMT-HVD
Fundação de Medicina Tropical
Dr. Heitor Vieira Dourado



Instituto de Pesquisa Clínica
Carlos Borborema

- 3.() Tuberculose
4.() Sífilis
5.() Criptococose
6.() CMV
7.() Linfoma de SNC
8.() HTLV
9.() Hepatite: 1.A() 2.B() 3.C()
10.() Outras. Quais? _____

XXII. Comorbidades:

- 1.() Não
2.() Sim

XXIII. Quais comorbidades?

- 1.() Não se aplica
2.() HAS
3.() DM
4.() Depressão
5.() Transtorno de ansiedade
6.() Neoplasias Qual? _____
7.() Diarreia 1.() aguda 2. crônica ()
8.() AVC 1.() Isquêmico 2. Hemorrágico ()
9.() Outros. Quais? _____

XXIV. Outras medicações em uso?

- 1.() Não 2.() Sim.

XXV. Quais as medicações em uso?

- 1.() Não se aplica
2.() Anti-Hipertensivos
3.() Imunossupressores
4.() Corticoides
5.() Anticonvulsivantes
6.() Anti-depressivos
7.() Anti-psicóticos
8.() Sedativos
9.() Hipoglicemiantes orais
10.() Insulina
11.() Estatinas
12.() Fibratos
13.() Levotiroxina
14.() Outros _____



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ILMD INSTITUTO LEÔNIDAS
& MARIA DEANE
Fiocruz Amazônia



FMT-HVD
Fundação de Medicina Tropical
Dr. Heitor Vieira Dourado



Instituto de Pesquisa Clínica
Carlos Borborema

XXVI. Paciente está em uso de TARV?

1.() Não 2.() Sim. Qual? _____

XXVII. O esquema TARV atual é o mesmo nos últimos 2 anos?

1.() Não se aplica 2.() Não 3.() Sim

XXVIII. Houve troca de esquema nos últimos 2 anos?

1.() Não se aplica 2.() Sim. 2.1.() Intolerância 2.2.() Falha terapêutica

XXIX. Quantas vezes trocou? _____

XXX. Genotipagem?

1.() Não 2.() Sim. Se sim, data: ____/____/____

XXXI. Esquemas anteriores: _____

XXXII. Escala das Atividades Diárias – Número: _____

Pontuação total: _____

Data: ____/____/20____

XXXIII. Escala de Internacional de Demência por HIV (IHDS) - Número: _____

Data: ____/____/20____

Pontuação:

Velocidade Motora: _____

Velocidade Psicomotora: _____

Evocação da Memória: _____



Ministério da Saúde
FIUCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ILMD INSTITUTO LEÔNIDAS
& MARIA DEANE
Fiocruz Amazônia

Anexo 4 – Escala de Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD)



FMT-HVD
Fundação de Medicina Tropical
Dr. Heitor Vieira Dourado



Instituto de Pesquisa Clínica
Carlos Borborema

PROJETO - NEUROCOGNIÇÃO EM HIV

ESCALA DE ATIVIDADES INSTRUMENTAIS DE VIDA DIÁRIA (AIVD) – LAWTON

Nome: _____ Data: _____

Prontuário: _____ Código: _____

ITENS / OPÇÕES	PACIE.	ACOMP.
1. Telefone		
- Capaz de ver os números, discar, receber e fazer ligações sem ajuda.....	(3)	(3)
- Capaz de responder o telefone, mas necessita de um telefone especial ou de ajuda para encontrar os números ou para discar.....	(2)	(2)
- Completamente incapaz no uso do telefone.....	(1)	(1)
2. Viagens		
- Capaz de dirigir seu próprio carro ou viajar sozinho de ônibus ou táxi.....	(3)	(3)
- Capaz de viajar exclusivamente acompanhado.....	(2)	(2)
- Completamente incapaz de viajar.....	(1)	(1)
3. Compras		
- Capaz de fazer compras, se fornecido transporte.....	(3)	(3)
- Capaz de fazer compras, exclusivamente acompanhado.....	(2)	(2)
- Completamente incapaz de fazer compras.....	(1)	(1)
4. Preparo de Refeições		
- Capaz de planejar e cozinhar refeições completas.....	(3)	(3)
- Capaz de preparar pequenas refeições, mas incapaz de cozinhar refeições completas sozinho.....	(2)	(2)
- Completamente incapaz de preparar qualquer refeição.....	(1)	(1)
5. Trabalho Doméstico		
- Capaz de realizar trabalho doméstico pesado (como esfregar o chão)	(3)	(3)
- Capaz de realizar trabalho doméstico leve, mas necessita de ajuda nas tarefas pesadas.....	(2)	(2)
- Completamente incapaz de realizar qualquer trabalho doméstico.....	(1)	(1)
6. Medicações		
- Capaz de tomar os remédios na dose certa e na hora certa.....	(3)	(3)
- Capaz de tomar remédios, mas necessita de lembretes ou de alguém que os prepare	(2)	(2)
- Completamente incapaz de tomar remédios sozinho.....	(1)	(1)
7. Dinheiro		
- Capaz de administrar necessidade de compra, preencher cheques e pagar contas.....	(3)	(3)
- Capaz de administrar necessidades de compra diária, mas necessita de ajuda com cheques e no pagamento de contas.....	(2)	(2)
- Completamente incapaz de administrar dinheiro.....	(1)	(1)
TOTAL		



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ILMD INSTITUTO LEONIDAS
& MARIA DEANE
Fiocruz Amazônia

Anexo 5 – Escala Internacional de Demência do HIV (*International HIV Dementia Scale - IHDS*)



FMT-HVD
Fundação de Medicina Tropical
Dr. Heitor Vieira Dourado



Instituto de Pesquisa Clínica
Carlos Borborema

PROJETO - NEUROCOGNIÇÃO EM HIV

INTERNATIONAL HIV DEMENTIA SCALE

(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Ministério da Saúde, 2018. Fonte: Adaptado de Sackor et al., 2005)

▪ Registro de Memória

Memorizar 4 palavras que o paciente deverá recordar (**CÃO, CHAPÉU, FEIJÃO, VERMELHO**). Apresentar cada palavra em 1 segundo. Depois, peça para o paciente repetir as 4 palavras mencionadas. Repetir as palavras que o paciente não lembrou imediatamente. Explicar ao paciente que você perguntará por essas palavras alguns minutos depois.

Registro de memória: mencione 4 palavras que o paciente deverá recordar (cão, chapéu, feijão, vermelho). Enuncie cada palavra em 1 segundo. Depois, peça para o paciente repetir as 4 palavras que você acabou de mencionar. Repita as palavras que o paciente não lembrou imediatamente. Explique ao paciente que você perguntará por essas palavras alguns minutos depois.		
1. Rapidez motora: solicite que o paciente bata os dois primeiros dedos da mão não dominante tão ampla e rapidamente quanto possível.	Pontuação: 4 = 15 em 5 segundos 3 = 11-14 em 5 segundos 2 = 7-10 em 5 segundos 1 = 3-6 em 5 segundos 0 = 0-2 em 5 segundos	
2. Rapidez psicomotora: o paciente deverá realizar os seguintes movimentos com a mão não dominante tão rápido quanto possível: 1) Apertar a mão em punho sobre uma superfície plana; 2) Colocar a mão sobre uma superfície plana com a palma para baixo; e 3) Posicionar a mão perpendicularmente à superfície plana, sobre o lado do quinto dedo. Demonstrar e solicitar que o paciente pratique duas vezes esses movimentos.	Pontuação: 4 = 4 sequências em 10 segundos 3 = 3 sequências em 10 segundos 2 = 2 sequências em 10 segundos 1 = 1 sequência em 10 segundos 0 = incapaz de realizar	
3. Memória: perguntar ao paciente pelas 4 palavras mencionadas ao início dessa parte da avaliação. Para as palavras não recordadas, mencionar uma chave semântica, por exemplo: animal (cão), peça de roupa (chapéu), alimento (feijão), cor (vermelho).	Pontuação: 1 ponto para cada palavra lembrada espontaneamente 0,5 ponto para cada palavra lembrada após a pista semântica (máximo: 4 pontos)	
Pontuação total:		

▪ Interpretação

O escore final consiste na somatória dos itens 1-3. O escore máximo é de 12 pontos. Pacientes com pontuações menores ou iguais a 11 devem ser considerados para investigação de HAND.



Ministério da Saúde
FIUCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ILMD INSTITUTO LEÔNIDAS & MARIA DEANE
Fiocruz Amazônia



FMT-HVD
Fundação de Medicina Tropical
Dr. Heitor Vieira Dourado



Instituto de Pesquisa Clínica
Carlos Borborema

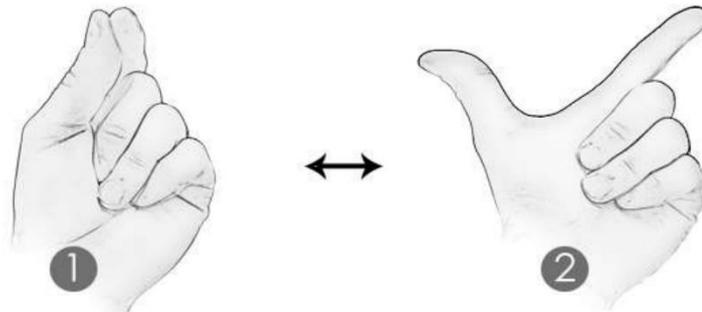
INTERNATIONAL HIV DEMENTIA SCALE

1. Registro de Memória

- Quatro palavras são ditas ao paciente (**CÃO, CHAPÉU, FEIJÃO, VERMELHO**), com intervalo de **1 segundo** para dizê-las.
- É solicitado que o paciente repita as quatro palavras.
- As palavras são repetidas mais uma vez se o paciente não as lembrar imediatamente.
- Explica-se ao paciente que essas palavras serão solicitadas mais tarde.

2. Velocidade Motora

É solicitado ao paciente que toque a ponta do dedo indicador no polegar da **mão não dominante** o mais rápido e o mais amplo possível. Conta-se o número de repetições em **5 segundos**.



- ≥ 15 repetições: 4 pontos
- 11-14 repetições: 3 pontos
- 7-10 repetições: 2 pontos
- 3-6 repetições: 1 ponto
- 0-2 repetições: 0 ponto

Pontuação: _____



Ministério da Saúde
FIUCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ILMD INSTITUTO LEONIDAS
& MARIA DEANE
FioCruz Amazônia



FMT-HVD
Fundação de Medicina Tropical
Dr. Heitor Vieira Dourado



Instituto de Pesquisa Clínica
Carlos Borborema

3. Velocidade Psicomotora

Pede-se que o paciente faça uma sequência de três movimentos com a **mão não dominante**:

- 1 – Bata com a mão fechada numa superfície;
- 2 – Coloque a mão espalmada na mesma superfície;
- 3 – E por fim, coloque a mão perpendicular ao plano, encostando a face lateral do quinto dedo.

Afere-se quantas repetições ele consegue fazer em **10 segundos**.



≥ 4 sequências: 4 pontos

3 sequências: 3 pontos

2 sequências: 2 pontos

1 sequência: 1 ponto

0 sequência: 0 ponto

Pontuação: _____

4. Evocação da Memória

Pede-se que o paciente repita as quatro palavras do início.

(CÃO, CHAPÉU, FEIJÃO, VERMELHO)

Para cada acerto: 1 ponto

Para acerto com pista: 0,5 ponto

Pontuação: _____

SOMATÓRIO DO (IHDS): _____



Ministério da Saúde
FIUCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ILMD INSTITUTO LEÔNIAS
& MARIA DEANE
Fiocruz Amazônia

Anexo 6 – Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar (HAD)

 FMT-HVD Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado		 Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema	
PROJETO - NEUROCOGNIÇÃO EM HIV ESCALA HAD – AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO			
DADOS PESSOAIS			
NOME			
ORIENTAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO TESTE			
Assinale com “X” a alternativa que melhor descreve sua resposta a cada questão.			
1. Eu me sinto tensa (o) ou contraída (o):			
<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo [3]	<input type="checkbox"/> boa parte do tempo [2]	<input type="checkbox"/> de vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> nunca [0]
2. Eu ainda sinto que gosto das mesmas coisas de antes:			
<input type="checkbox"/> sim, do mesmo jeito que antes [0]	<input type="checkbox"/> não tanto quanto antes [1]	<input type="checkbox"/> só um pouco [2]	<input type="checkbox"/> já não consigo ter prazer em nada [3]
3. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer			
<input type="checkbox"/> sim, de jeito muito forte [3]	<input type="checkbox"/> sim, mas não tão forte [2]	<input type="checkbox"/> um pouco, mas isso não me preocupa [1]	<input type="checkbox"/> não sinto nada disso [0]
4. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas			
<input type="checkbox"/> do mesmo jeito que antes [0]	<input type="checkbox"/> atualmente um pouco menos [1]	<input type="checkbox"/> atualmente bem menos [2]	<input type="checkbox"/> não consigo mais [3]
5. Estou com a cabeça cheia de preocupações			
<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo [3]	<input type="checkbox"/> boa parte do tempo [2]	<input type="checkbox"/> de vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> raramente [0]
6. Eu me sinto alegre			
<input type="checkbox"/> nunca [3]	<input type="checkbox"/> poucas vezes [2]	<input type="checkbox"/> muitas vezes [1]	<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo [0]
7. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado			
<input type="checkbox"/> sim, quase sempre [0]	<input type="checkbox"/> muitas vezes [1]	<input type="checkbox"/> poucas vezes [2]	<input type="checkbox"/> nunca [3]
8. Estou lenta (o) para pensar e fazer coisas			
<input type="checkbox"/> quase sempre [3]	<input type="checkbox"/> muitas vezes [2]	<input type="checkbox"/> poucas vezes [1]	<input type="checkbox"/> nunca [0]
9. Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago			
<input type="checkbox"/> nunca [0]	<input type="checkbox"/> de vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> muitas vezes [2]	<input type="checkbox"/> quase sempre [3]
10. Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência			
<input type="checkbox"/> completamente [3]	<input type="checkbox"/> não estou mais me cuidando como eu deveria [2]	<input type="checkbox"/> talvez não tanto quanto antes [1]	<input type="checkbox"/> me cuido do mesmo jeito que antes [0]
11. Eu me sinto inquieta (o), como se eu não pudesse ficar parada (o) em lugar nenhum			
<input type="checkbox"/> sim, demais [3]	<input type="checkbox"/> bastante [2]	<input type="checkbox"/> um pouco [1]	<input type="checkbox"/> não me sinto assim [0]
12. Fico animada (o) esperando animado as coisas boas que estão por vir			
<input type="checkbox"/> do mesmo jeito que antes [0]	<input type="checkbox"/> um pouco menos que antes [1]	<input type="checkbox"/> bem menos do que antes [2]	<input type="checkbox"/> quase nunca [3]
13. De repente, tenho a sensação de entrar em pânico			
<input type="checkbox"/> a quase todo momento [3]	<input type="checkbox"/> várias vezes [2]	<input type="checkbox"/> de vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> não senti isso [0]
14. Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa			
<input type="checkbox"/> quase sempre [0]	<input type="checkbox"/> várias vezes [1]	<input type="checkbox"/> poucas vezes [2]	<input type="checkbox"/> quase nunca [3]
 Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz		 ILMD INSTITUTO LEÔNIDAS & MARIA DEANE Fiocruz Amazônia	



FMT-HVD
Fundação de Medicina Tropical
Dr. Heitor Vieira Dourado



Instituto de Pesquisa Clínica
Carlos Borborema

RESULTADO DO TESTE		
OBSERVAÇÕES		
Ansiedade: [] Questões (1,3,5,7,9,11 e 13)	Depressão: [] Questões (2,4,6,8,10,12 e 14)	Escore: 0 – 7 pontos: improvável 8 – 11 pontos: possível – (questionável ou duvidoso) 12 – 21 pontos: provável
NOME DO RESPONSÁVEL PELA APLICAÇÃO DO TESTE		
DATA		

Referências:

Zigmond, A.S.7 Snaith, R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 1983; 67, 361 – 370
 Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia JR C, Pereira WAB. Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. Revista de Saúde Pública, 29(5): 355-63, 1995.



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ILMD INSTITUTO LEÔNIDAS
& MARIA DEANE
Fiocruz Amazônia

Anexo 7 – Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)



FMT-HVD
Fundação de Medicina Tropical
Dr. Heitor Vieira Dourado



Instituto de Pesquisa Clínica
Carlos Borborema

PROJETO - NEUROCOGNIÇÃO EM HIV MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

Orientação Temporal Espacial – questão 2.a até 2.j pontuando 1 para cada resposta correta, máximo de 10 pontos.

Registros – questão 3.1 até 3.d pontuação máxima de 3 pontos.

Atenção e cálculo – questão 4.1 até 4.f pontuação máxima 5 pontos.

Lembrança ou memória de evocação – 5.a até 5.d pontuação máxima 3 pontos.

Linguagem – questão 5 até questão 10, pontuação máxima 9 pontos.

Identificação do cliente

Nome: _____ ID: _____

Data de nascimento/idade: _____ Sexo: _____

Escolaridade: Analfabeto () 0 à 3 anos () 4 à 8 anos () mais de 8 anos ()

Avaliação em: ___/___/___ Avaliador: _____

Pontuações máximas	Pontuações máximas
<p>Orientação Temporal Espacial</p> <p>1. Qual é o (a)</p> <p>Dia da semana? _____ 1</p> <p>Dia do mês? _____ 1</p> <p>Mês? _____ 1</p> <p>Ano? _____ 1</p> <p>Hora aproximada? _____ 1</p> <p>2. Onde estamos?</p> <p>Local? _____ 1</p> <p>Instituição (casa, rua)? _____ 1</p> <p>Bairro? _____ 1</p> <p>Cidade? _____ 1</p> <p>Estado? _____ 1</p>	<p>Linguagem</p> <p>5. Aponte para um lápis e um relógio. Faça o paciente dizer o nome desses objetos conforme você os aponta _____ 2</p> <p>6. Faça o paciente. Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá”. _____ 1</p> <p>7. Faça o paciente seguir o comando de 3 estágios. “Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa”. _____ 3</p>
<p>Registros</p> <p>1. Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. Estabeleça um ponto para cada resposta correta.</p> <p><i>Vaso, carro, tijolo</i></p> <p>_____ 3</p>	<p>8. Faça o paciente ler e obedecer ao seguinte: FECHE OS OLHOS. _____ 1</p> <p>09. Faça o paciente escrever uma frase de sua própria autoria. (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido). (Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto) _____ 1</p>
<p>3. Atenção e cálculo</p> <p>Sete seriado (100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65). Estabeleça um ponto para cada resposta correta. Interrompa a cada cinco respostas. Ou soletrar a palavra MUNDO de trás para frente.</p> <p>_____ 5</p>	<p>10. Copie o desenho abaixo. Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero.</p> <p>_____ 1</p>
<p>4. Lembranças (memória de evocação)</p> <p>Pergunte o nome das 3 palavras aprendidas na questão 3. Estabeleça um ponto para cada resposta correta.</p> <p>_____ 3</p>	



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ILMD INSTITUTO LEÔNIDAS
& MARIA DE AZEVEDO
DE PESQUISA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS



FMT-HVD
Fundação de Medicina Tropical
Dr. Heitor Vieira Dourado



Instituto de Pesquisa Clínica
Carlos Borborema

<i>AVALIAÇÃO do escore obtido</i>	TOTAL DE PONTOS OBTIDOS _____
<p>Pontos de corte – MEEM Brucki et al. (2003)</p> <p>20 pontos para analfabetos</p> <p>25 pontos para idosos com um a quatro anos de estudo</p> <p>26,5 pontos para idosos com cinco a oito anos de estudo</p> <p>28 pontos para aqueles com 9 a 11 anos de estudo</p> <p>29 pontos para aqueles com mais de 11 anos de estudo.</p>	

Referências

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-198.

Bertolucci PHF et al. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 1994, 52(1):1-7.

Brucki SMD et al. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2003, 61(3):777-781 B.

Tabela para apresentação dos resultados do MINIMENTAL

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL									
Teste	Idade no teste	Orien. Tem./Espac.	Registros	Atenção e cálculo	Lembrança	Linguagem	Total	Classificação	Data



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ILMD
INSTITUTO LEONIDAS & MARIA DEANE
FIOCRUZ AMAZÔNIA

Anexo 8- Teste de avaliação neuropsicológica Montreal Cognitive Assessment (MOCA)



FMT-HVD
Fundação de Medicina Tropical
Dr. Heitor Vieira Dourado



Instituto de Pesquisa Clínica
Carlos Borborema

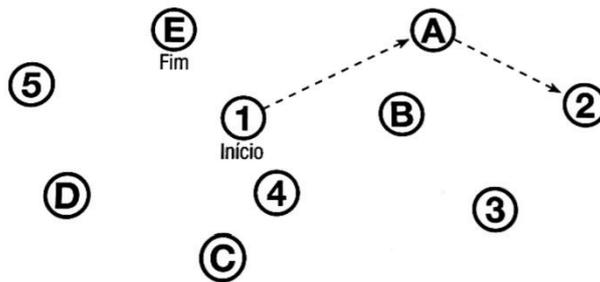
PROJETO - NEUROCOGNIÇÃO EM HIV
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT – MOCA

Nome: _____

Escolaridade: _____ Sexo: _____

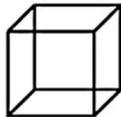
Data de nascimento: _____ Data de Validação: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA



| |

Copiar o cubo

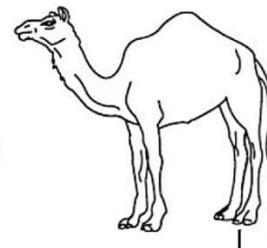
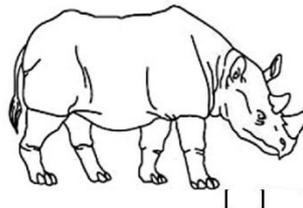
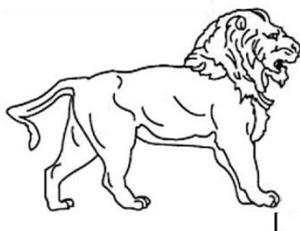


Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)

Contorno [] Números [] Ponteiros []

Pontos ____/5

NOMEAÇÃO



Pontos ____/3



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ILMD INSTITUTO LEÔNIDAS & MARIA DEANE
Fiocruz Amazônia



FMT-HVD
Fundação de Medicina Tropical
Dr. Heitor Vieira Dourado



Instituto de Pesquisa Clínica
Carlos Borborema

MEMÓRIA

Ler a lista de palavras;
O sujeito deverá repeti-la.
Fazer duas tentativas.
Evocar após cinco minutos.

	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho
1ª tentativa					
2ª tentativa					

Sem pontuação

ATENÇÃO

Ler a sequência de números
(um número por segundo)

O sujeito deverá repetir a sequência em ordem direta.	[]	21854
O sujeito deverá repetir a sequência em ordem indireta.	[]	742

Pontos ____/2

Ler a série de letras. O sujeito deverá bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A".
Não atribuir pontos se ≥ 2 erros.

[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

Pontos ____/1

Subtração de 7 começando pelo 100.

[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65

4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos;
2 ou 3 corretas: 2 pontos;
1 correta: 1 ponto;
0 correta: 0 ponto

Pontos ____/3

LINGUAGEM

Repetir: [] Eu somente sei que é João que será ajudado hoje [] O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala

Pontos ____/2

Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra **F** (um minuto).

[] _____ (N \geq 11 palavras)

Pontos ____/1

ABSTRAÇÃO

Semelhança,

Por ex., entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua

Pontos ____/2

EVOCAÇÃO TARDIA

Recordar as palavras SEM PISTAS.		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS
		[]	[]	[]	[]	[]	
Opcional	Pista de categoria						
	Pista de múltipla escolha						

Pontos ____/5

ORIENTAÇÃO

[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade

Pontos ____/6

TOTAL ____/30

Adicionar 1 ponto se \leq 12 anos de escolaridade



Ministério da Saúde
FIUCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ILMD
INSTITUTO LEÔNIDAS & MARIA DEANE
Fiocruz Amazônia



FMT-HVD
Fundação de Medicina Tropical
Dr. Heitor Vieira Dourado



Instituto de Pesquisa Clínica
Carlos Borborema

Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) - Notas de corte

Para diagnóstico de demência (por escolaridade)

Analfabetos	1-4 anos	5-8 anos	9-11 anos	≥ 12 anos
≤ 8	≤ 15	≤ 16	≤ 19	≤ 21

Para diagnóstico de Comprometimento Cognitivo sem Demência (por escolaridade)

Analfabetos	1-4 anos	5-8 anos	9-11 anos	≥ 12 anos
≤ 11	≤ 17	≤ 19	≤ 19	≤ 21



Ministério da Saúde
FIUCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ILMD INSTITUTO LEÔNIDAS
& MARIA DEANE
Fiocruz Amazônia