



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

LUCAS ELIEL BESERRA MOURA

AVALIAÇÃO NEUROCOGNITIVA DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS
EM FORTALEZA-CE

FORTALEZA

2025

LUCAS ELIEL BESERRA MOURA

**AVALIAÇÃO NEUROCOGNITIVA DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS
EM FORTALEZA-CE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientador(a): Prof. Fábio Miyajima

Fortaleza
2025

LUCAS ELIEL BESERRA MOURA

**AVALIAÇÃO NEUROCOGNITIVA DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS
EM FORTALEZA-CE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre (a) em Ciências Médicas. Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientador(a): Prof. Fábio Miyajima

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Melissa Soares Medeiros (Orientador)
Centro Universitário Christus (Unichristus)

Prof. Dr. Lauro Vieira Perdigão Neto
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Gilmara Holanda da Cunha
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais, Enivaldo Moura e
Eulália Beserra.

A minha irmã Ana Laura

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter abençoado todos os dias da minha vida, por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir em frente.

Ao Prof. Dr. Fabio Miyajima, pela oportunidade de tê-lo como orientador. Tenho muito orgulho em citá-lo como um dos responsáveis pela minha formação profissional. Agradeço pela confiança.

À Profa. Dra Melissa Soares pelos preciosos direcionamentos no trabalho e pela amizade e dedicação ao projeto. A senhora é um exemplo de profissional e de humanização que levo para a vida.

Ao Prof. Dr. Marco Túlio pela amizade e disponibilidade em ajudar nesta empreitada. Agradeço a Deus pela oportunidade de conhecê-lo e ter podido aprender e conviver com o senhor e com a Dra Tatiana.

Ao prof. Dr. Lauro Perdigão pela ajuda e disponibilidade impar. Professor, sua participação foi fundamental para a viabilidade desse projeto.

A meus pais, Enivaldo e Eulália e a minha irmã Laura que sempre me estimularam a ter os estudos como alicerce para o crescimento profissional e me apoiaram nos momentos mais difíceis.

Aos amigos Caroline Gurgel e Gilberto Cerqueira pelo apoio e auxílio em muitos momentos durante este grande desafio. Vocês são verdadeiros amigos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela confiança em apoiar este projeto e viabilizar o sonho de fazer parte do universo da pesquisa científica.

Aos pacientes que participaram do estudo agradeço a paciência e sua doação de tempo, fundamental para a realização deste projeto.

RESUMO

A infecção crônica do sistema nervoso central (SNC) pelo HIV pode estar associada ao Transtorno neurocognitivo associado ao HIV (HAND). Este distúrbio tem tornado-se mais evidente e preocupante com o envelhecimento da população que vive com HIV (PVHIV), pois tem potencial de determinar impacto funcional desfavorável, com comprometimento de diversas funções cognitivas. O diagnóstico clínico do HAND baseia-se em diversos testes neuropsicológicos e funcionais. Contudo, em muitos casos a aplicação destes testes pode ser inviável. A Escala Internacional de Demência pelo HIV (IHDS) é um teste de triagem simples, rápido e validado para a população brasileira que pode detectar todas as formas de HAND. Foi realizado um estudo transversal para estimar a frequência do HAND por meio da IHDS em associação com a Escala de Lawton. Foram avaliados 61 pacientes, sendo observada uma prevalência de 63,93% de todas as formas do HAND e uma correlação entre este transtorno e a escolaridade ($p = 0,656$; $p < 0,001$), o nadir de CD4 ($r = 0,28$; $p = 0,03$), a contagem de células CD4 ($r = 0,29$; $p = 0,023$), a relação CD4/CD8 ($r = 0,552$; $p < 0,001$), PHQ-9 ($r = -0,446$; $p < 0,001$), GAD-7 ($r = -0,354$; $p = 0,003$), a idade ($r = -0,761$; $p < 0,001$) e o tempo de tratamento ($r = -0,35$; $p = 0,006$). Após análise multivariada àqueles com idade elevada, menor escolaridade e menor relação CD4/CD8 apresentaram, de forma independente, piores valores de IHDS, mostrando-se mais susceptíveis ao HAND e, portanto, devendo ser submetidas ao rastreio para este quadro.

Palavras chaves: cognição; demência; HIV; Aids.

ABSTRACT

Chronic central nervous system (CNS) infection with HIV may be associated with HIV-associated neurocognitive disorder (HAND). This disorder has become more evident and concerning with the aging of the population living with HIV (PLHIV), as it has the potential to have an adverse functional impact, with impairment of various cognitive functions. The clinical diagnosis of HAND is based on various neuropsychological and functional tests. However, in many cases, the application of these tests may be impractical. The International HIV Dementia Scale (IHDS) is a simple, rapid, and validated screening test for the Brazilian population that can detect all forms of HAND. A cross-sectional study was conducted to estimate the frequency of HAND using the IHDS in conjunction with the Lawton Scale. Sixty-one patients were evaluated, with a prevalence of 63.93% of all forms of HAND and a correlation between this disorder and education ($\rho = 0.656$; $p < 0.001$), CD4 nadir ($r = 0.28$; $p = 0.03$), CD4 cell count ($r = 0.29$; $p = 0.023$), CD4/CD8 ratio ($r = 0.552$; $p < 0.001$), PHQ-9 ($r = -0.446$; $p < 0.001$), GAD-7 ($r = -0.354$; $p = 0.003$), age ($r = -0.761$; $p < 0.001$) and treatment time ($r = -0.35$; $p = 0.006$). After multivariate analysis, those with advanced age, lower education level and lower CD4/CD8 ratio independently presented worse IHDS values, showing themselves to be more susceptible to HAND and, therefore, should be screened for this condition.

Keywords: cognition; dementia; HIV; Aids.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema da patogênese para HAND	21
Figura 2 – Esquema de avaliação da Escala Internacional de Demência pelo HIV	25
Figura 3 – Fluxograma dos pacientes entrevistados e incluídos na amostra	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	– Diagnóstico diferencial para demência	25
----------	---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sócio-biológicas, clínicas e laboratoriais dos 61 pacientes acompanhados com o HIV atendidas no Ambulatório de Infectologia da Unichristus, Fortaleza, CE, Brasil.....	36
Tabela 2 – Modelo univariado para determinação dos fatores associados ao desempenho cognitivo (IHDS) em pessoas vivendo com HIV acompanhadas no Ambulatório de Infectologia da Unichristus, Fortaleza, CE, Brasil	38
Tabela 3 – Modelo multivariado para determinação dos fatores associados ao desempenho cognitivo (IHDS) em pessoas vivendo com HIV acompanhadas no Ambulatório de Infectologia da Unichristus, Fortaleza, CE, Brasil	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TARV	terapia antirretroviral
HAND	transtornos neurocognitivos associados ao HIV
PVHIV	Pessoa vivendo com HIV
AAN	Academia Americana de Neurologia
ANI	Distúrbio Neurocognitivo Assintomático
MND	Distúrbio Neurocognitivo Leve
HAD	Demência Associada ao HIV
IHDS	Escala internacional de demência para o HIV
SNC	Sistema Nervoso Central
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
GAD-7	General Anxiety Disorder-7

SUMÁRIO

1	REVISÃO DE LITERATURA	14
1.1	Contexto geral	14
1.2	Epidemiologia do HIV	14
1.3	HIV e envelhecimento	15
1.4	Demência e envelhecimento	16
1.5	HIV e alterações neurocognitivas	17
1.6	HAND no Brasil	18
1.7	Patogênese do HIV no SNC	19
1.8	Fatores genéticos e demência pelo HIV	21
1.9	Quadro clínico do HAND	23
1.10	Diagnóstico do HAND	24
1.11	Diagnóstico diferencial do HAND	25
1.12	Depressão e ansiedade no paciente com HIV	27
1.13	Manejo e prognóstico do HAND	28
2	INTRODUÇÃO	30
3	OBJETIVOS	32
4	MÉTODOS	33
4.1	População do estudo	33
4.2	Critérios de inclusão	33
4.3	Critérios de exclusão	33
4.4	Coleta de dados	34
4.5	Ferramentas de armazenamento e análise de dados	35
4.6	Aspectos éticos	35
5	RESULTADOS	36
6	DISCUSSÃO	40
7	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS	45
	ANEXOS	53

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Contexto geral

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um retrovírus pertencente ao gênero Lentivirus que tem como alvo principal as células T CD4+, levando à disfunção imunológica e potencialmente resultando na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (Li *et al.*, 2025). O HIV é classificado em dois tipos principais: HIV-1 e HIV-2, sendo o HIV-1 o mais prevalente globalmente e responsável pela maioria das infecções (Miller, 2018). O vírus é transmitido principalmente por contato sexual, por meio de fluidos corporais, incluindo sangue, sêmen, fluidos vaginais e, até mesmo, pelo leite materno (Bekker *et al.*, 2023).

O HIV-1 tem uma estrutura complexa com um genoma que codifica diversas proteínas essenciais para sua replicação e sobrevivência, incluindo proteínas do capsídeo, transcriptase reversa, protease, integrase e glicoproteínas do envelope (Miller, 2018; Wang *et al.*, 2022). O vírus entra nas células hospedeiras ligando-se aos receptores CD4 e co-receptores, como CCR5 ou CXCR4, levando à destruição dessas células à medida que o vírus se replica (Bekker *et al.*, 2023; Santana *et al.*, 2023).

O tratamento do HIV envolve a utilização de terapia antirretroviral (TARV), que atua em várias fases do ciclo de vida viral para suprimir a replicação viral e manter a função imunitária (Rojas-Celis *et al.*, 2019; Vanangamudi *et al.*, 2021). Embora a TARV tenha transformado o HIV de uma infecção fatal em uma condição crônica e controlável, permanecem desafios como a resistência aos medicamentos e a persistência de reservatórios virais (Li *et al.*, 2025; Vanangamudi *et al.*, 2021). Apesar da supressão viral eficaz, podem ocorrer transtornos neurocognitivos associados ao HIV (HAND) devido à capacidade do vírus de invadir e residir no sistema nervoso central (SNC) (Rojas-Celis *et al.*).

1.2 Epidemiologia do HIV

A pandemia global de HIV/AIDS tem sido um dos maiores perigos para a saúde pública nos últimos 50 anos. Sua prevalência global atual é estimada em aproximadamente 40 milhões de pessoas vivendo com a infecção no mundo. Entre eles, 1,4 milhões são crianças menores de 15 anos. Este número reflete o desafio contínuo desta epidemia, apesar dos avanços significativos nas estratégias de tratamento e

prevenção (Payagala; Pozniak, 2024; UNAIDS, 2023). Na América do Norte, cerca de 50.000 novos diagnósticos de HIV são relatados anualmente nos EUA, com uma prevalência estimada de 0,23% (Saylor *et al.*, 2016).

A prevalência é particularmente elevada na África Subsaariana, que continua a ser a região mais afetada a nível mundial. Os dados do Estudo da Carga Global de Doenças de 2021 indicam que o número de pessoas que vivem com HIV atingiu os 40 milhões em 2021, destacando um aumento contínuo da prevalência ao longo dos anos (Carter *et al.*, 2024).

Em um estudo de múltiplas coortes, a taxa de mortalidade entre pessoas com HIV foi de 13,7 por 1000 infectados/ano, entre 1999 e 2020, com um declínio notável nestes valores de 1999 a 2009 e posterior estabilização de 2010 a 2020 (Tusch *et al.*, 2024). Já no Brasil, em 2020, a mortalidade foi estimada em 3,45 casos por 100 infectados ao ano (Santos *et al.*, 2020).

Além disso, segundo dados do Ministério da saúde, nos últimos 10 anos o País registrou uma queda de 25,5% no coeficiente de mortalidade por aids, que passou de 5,5 para 4,1 óbitos por 100 mil habitantes. Em 2022, foram registrados 10.994 óbitos tendo o HIV ou aids como causa básica, 8,5% menos do que os 12.019 óbitos registrados em 2012 (Brasil, 2023).

1.3 HIV e envelhecimento

Com a redução da incidência e da mortalidade relacionadas à infecção pelo vírus, é possível observar o envelhecimento da população vivendo com HIV (PVHIV).

Contudo, apesar do avanço no diagnóstico e tratamento desta infecção, o envelhecimento em PVHIV está associado a um maior risco de doenças crônicas como diabetes, hipertensão, dislipidemias, osteoporose e doenças cardiovasculares, em comparação com pessoas HIV-negativas da mesma idade (Guaraldo *et al.*, 2018).

Além disso, o uso prolongado de TARV contribui significativamente para a polifarmácia, aumentando o risco de interações medicamentosas e efeitos adversos (Brennan-Ing; Mattas, 2023).

Globalmente, o número de pessoas com 50 anos ou mais vivendo com HIV aumentou de 5,4 milhões em 2015 para 8,1 milhões em 2020 (Longevity, 2022). Dados de 2023 estimam que esta população representa mais de 50% das PVHIV no mundo (UNAIDS, 2023).

No Brasil, em 2008, indivíduos com 50 anos ou mais representavam 9,34% dos novos casos notificados de HIV/AIDS. Esse percentual aumentou para 12,42% em 2018, indicando um crescimento significativo deste grupo etário. Desse modo, tornam-se mais relevantes as complicações e a morbidade relacionada à doença (Moraga *et al.*, 2022).

1.4 Demência e envelhecimento

A demência é marcada por uma deterioração gradual nas habilidades cognitivas que ultrapassa as mudanças típicas associadas ao envelhecimento natural (Doung *et al.*, 2017).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 55 milhões de pessoas em todo o mundo são afetadas pela demência, e há aproximadamente 10 milhões de novos casos a cada ano (WHO, 2023). Essa condição é mais comumente observada em indivíduos com 70 anos ou mais, particularmente entre mulheres e solteiros. Ela pode surgir de várias condições subjacentes, incluindo doença de Alzheimer, doença de Parkinson, lesões vasculares, uso de substâncias e infecções.

O envelhecimento é o principal fator de risco para o desenvolvimento de demência. A prevalência desta condição aumenta exponencialmente com a idade: estima-se que 5–10% dos indivíduos acima de 65 anos e até 50% dos acima de 85 anos apresentem algum tipo de demência, sendo a doença de Alzheimer a forma mais comum (Arvanitakis, 2020).

Embora o envelhecimento esteja associado a alterações cognitivas fisiológicas, como dificuldade para lembrar nomes ou eventos recentes, essas mudanças não são suficientes para caracterizar demência. Este quadro representa um processo patológico, não uma consequência inevitável do envelhecimento normal (Smallfield *et al.*, 2024).

Os mecanismos biológicos que relacionam envelhecimento e demência incluem disfunção mitocondrial, senescência celular, alterações epigenéticas, inflamação crônica, disfunção cerebrovascular e acúmulo de proteínas anormais, como beta-amiloide e tau, que são especialmente relevantes na doença de Alzheimer (Gonzales, 2022).

O envelhecimento de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) está associado a um aumento do risco de demência e comprometimento neurocognitivo, mesmo na era da terapia antirretroviral (TARV) eficaz e supressora de carga viral. Estudos epidemiológicos e de coorte demonstram que PVHIV apresentam maior prevalência de

demência e outros distúrbios neurocognitivos em comparação com pessoas sem HIV, com risco relativo ajustado variando de 1,5 a 2 vezes maior, mesmo após controle de fatores de confusão como comorbidades, escolaridade e uso de substâncias (Yu et al., 2023).

Ademais, a incidência cumulativa de demência associada à idade (incluindo doença de Alzheimer e demência vascular) é maior em PVHIV do que na população geral, com projeções sugerindo que até 22% dos homens e 16% das mulheres com HIV aos 60 anos desenvolverão demência até os 80 anos, em comparação com 16% e 13% respectivamente na população sem HIV (Yu et al., 2023).

Os mecanismos subjacentes envolvem tanto efeitos diretos do HIV no sistema nervoso central (SNC), como neuroinflamação crônica e disfunção mitocondrial exacerbada pelo HIV, quanto fatores indiretos, como maior prevalência de comorbidades cardiovasculares, polifarmácia, fragilidade e isolamento social. Estudos neuropatológicos sugerem que, embora a patologia clássica da doença de Alzheimer não seja mais prevalente em PVHIV, há evidências de dano mitocondrial exacerbado e múltiplos fatores contribuintes para o envelhecimento cerebral e o declínio cognitivo (Saag, 2020).

A avaliação periódica da função cognitiva é recomendada para PVHIV acima de 60 anos, utilizando instrumentos validados, dada a maior prevalência de comprometimento neurocognitivo e o impacto negativo na qualidade de vida, autonomia e mortalidade. Não há tratamento específico para HAND ou demência associada ao HIV além do controle ótimo da infecção e manejo das comorbidades, mas a identificação precoce permite intervenções de suporte, reabilitação e otimização do cuidado (Saag, 2020).

1.5 HIV e alterações neurocognitivas

Entre as comorbidades prevalentes na PVHIV destaca-se a HAND, condição prevalente e subdiagnosticada apesar do avanço da TARV. Este termo abrangente é utilizado para descrever os efeitos do HIV no SNC. Sua definição foi inicialmente estabelecida em 1991 pela Academia Americana de Neurologia (AAN), sendo posteriormente aprimorada pelo Centro de Pesquisa Neurocomportamental da Universidade da Califórnia, em 2007.

Nesta definição foram estabelecidas três condições para os HAND: Distúrbio Neurocognitivo Assintomático (ANI), Distúrbio Neurocognitivo Leve (MND) e Demência Associada ao HIV (HAD) (Antinori *et al.*, 2007).

A ANI representa a forma mais leve dos HAND. Pode afetar entre 20% e 35% das PVHIV, sendo mais prevalente em indivíduos com idade avançada, baixa escolaridade e com histórico de imunossupressão grave (LINDL; MARKS; KOLSON; JORDAN-SCIUTTO, 2010).

Caracteriza-se por déficits cognitivos detectados em pelo menos duas funções na avaliação neuropsicológica, sem prejuízo funcional evidente nas atividades diárias. Apesar de sua natureza subclínica, a ANI tem importância clínica, pois pode evoluir para quadros mais graves se não identificada e manejada adequadamente (Antinori *et al.*, 2007).

O MND é uma forma intermediária desses transtornos e tem sido frequentemente subdiagnosticado, apesar de seu impacto funcional relevante. Estima-se que afeta entre 15% e 30% das PVHIV, mesmo entre aquelas com carga viral controlada (LINDL; MARKS; KOLSON; JORDAN-SCIUTTO, 2010).

Difere-se da ANI pela presença de queixas auto-relatadas ou observações de terceiros sobre redução da acuidade mental, ineficiência no trabalho, nas atividades do lar ou no funcionamento social. Ademais, como na ANI, existe prejuízo em pelo menos duas das seguintes funções cognitivas: visual/linguagem, atenção/memória de trabalho, abstração/função executiva, memória, rapidez do processamento de informação, habilidades motoras e percepção-sensorial (Antinori *et al.*, 2007).

A HAD acometia até 20% dos pacientes em estágio avançado da infecção pelo HIV, antes do advento da TARV. Atualmente, a prevalência caiu para menos de 5%, concentrando-se entre indivíduos com contagem de CD4 <200 células/mm³ ou viremia persistente (LINDL; MARKS; KOLSON; JORDAN-SCIUTTO, 2010).

Na HAD as alterações do funcionamento neuropsicológico são marcantes e, tipicamente, compromete múltiplos domínios cognitivos. São especialmente afetados o aprendizado de novas informações, a velocidade no processamento de informações e a manutenção da atenção e concentração (Antinori *et al.*, 2007). Estas alterações são responsáveis por sintomas como desorientação, apatia, alterações do humor e prejuízos motores, como marcha instável (Heaton *et al.*, 2010).

1.6 HAND no Brasil

Existem poucos trabalhos sobre a prevalência de HAND no País e, entre estes, a maior parte foi realizada há mais de 10 anos. As grandes publicações sobre o tema são oriundas de regiões com características bastante diferentes do Brasil, principalmente em relação ao nível socioeconômico.

Um estudo multicêntrico com mais de 800 pacientes no país indicou que aproximadamente 36% dos indivíduos avaliados apresentavam comprometimento cognitivo, mesmo com carga viral indetectável. Fatores como baixa escolaridade, coinfeções, idade avançada e histórico de imunossupressão grave aumentam o risco de HAND no contexto brasileiro (Trunfio *et al.*, 2018).

O estudo que validou a escala internacional de demência para o HIV (IHDS) no Brasil, encontrou HAND em 98 dos 187 pacientes com HIV (prevalência de 52,4%). Esta amostra foi escolhido de forma aleatória de um grupo maior, com 2.678 indivíduos. Entre os 98 pacientes com HAND, 70 (71,4%) apresentavam formas leves (ANI e MND foram agrupados em único grupo) e 28 (28,6%) foram diagnosticados com HAD (Rodrigues *et al.*, 2013).

Assim, existe a necessidade de ampliar os estudos sobre o tema no País, pois conhecer a nossa realidade quanto a prevalência de HAND e os possíveis fatores associados têm grande importância para uma maior eficácia no manejo desta comorbidade a nível local, regional e nacional.

1.7 Patogênese do HIV no SNC

O HAND é uma condição complexa resultante da interação de fatores virais e do hospedeiro que afetam o SNC. Apesar da terapia antirretroviral combinada eficaz suprimir a replicação viral sistêmica, a HAND continua prevalente, afetando uma proporção significativa de indivíduos que vivem com HIV (Irollo *et al.*, 2021; Thompson *et al.*, 2024).

Os mecanismos patogênicos subjacentes à HAND são multifatoriais e envolvem efeitos virais diretos, ativação imunológica e neuroinflamação.

Um dos principais mecanismos é a invasão precoce do HIV no SNC, que pode ocorrer poucos dias após a infecção. O vírus atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) e estabelece infecção em células imunes residentes, a microglia. As proteínas virais gp120 e Tat estão particularmente implicadas na neurotoxicidade. Essas proteínas podem romper a BHE, levando ao aumento da permeabilidade e facilitando a entrada

viral e a infiltração das células imunes (Calado *et al.*, 2024; Thompson *et al.*, 2024; Wallace, 2021).

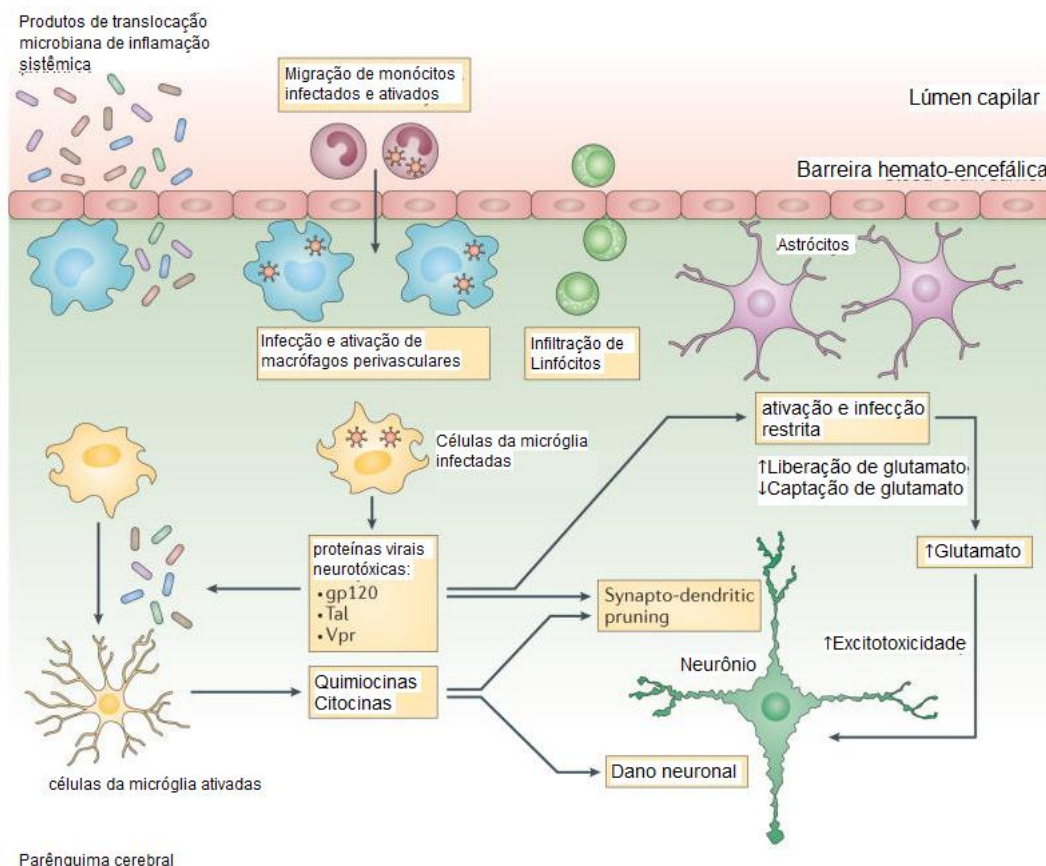
A presença do HIV no SNC desencadeia uma resposta inflamatória crônica. A neuroinflamação é caracterizada pela ativação da microglia e dos astrócitos, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α , que têm sido consistentemente associadas ao comprometimento neurocognitivo e à encefalite por HIV (HIVE) (Williams, 2024). Esse ambiente inflamatório contribui para o dano neuronal e a lesão sinaptodendrítica; os quais são críticos na patogênese da HAND (Irollo *et al.*, 2021; Jadhav; NEMA, 2021).

Além disso, a HAND está associada à disfunção sináptica e à interrupção da rede neuronal. Danos sinaptodendríticos sutis, mesmo na presença de TARV, podem levar a déficits cognitivos ao prejudicar a neurotransmissão e a conectividade neuronal em regiões do cérebro responsáveis pelo aprendizado, memória e funções executivas (Irollo *et al.*, 2021). A disfunção mitocondrial, a desregulação da homeostase de íons metálicos e a função lisossomal também estão implicadas na neuropatogênese da HAND, contribuindo para lesão neuronal e declínio cognitivo (Ellis *et al.*, 2023).

Fatores genéticos do hospedeiro também podem desempenhar um papel na suscetibilidade à HAND, influenciando a resposta imune e o grau de neuroinflamação (Olivier; Cacabelos; Naidoo, 2018). Além disso, comorbidades como diabetes mellitus e os efeitos neurotóxicos de certos medicamentos antirretrovirais podem exacerbar a lesão do SNC e contribuir para a heterogeneidade das apresentações da HAND (Ellis *et al.*, 2023).

No geral, a patogênese da HAND é multifatorial, envolvendo efeitos virais diretos, ativação imunológica e inflamação crônica, que juntos contribuem para os comprometimentos neurocognitivos observados em indivíduos afetados.

Figura 1. Esquema da patogênese para HAND



Fonte: adaptada de Nat Rev. Neurol. 2016 April;12(4):234–48.

1.8 fatores genéticos e demência pelo HIV

Embora não haja ligação direta entre HIV e demência, fatores genéticos desempenham um papel importante na progressão da doença e no risco de desenvolvimento de complicações neurocognitivas. Genes correlacionados com a neurotransmissão de serotonina e dopamina, genes mitocondriais, comprimento do telômero, genes de citocinas, gene da lecitinaligadora de manose, antígeno leucocitário humano e metaloproteinases de matriz apresentam correlações conhecidas com demência em pacientes com HIV (Rappaport, 2010). Variações nesses genes contribuem para a alteração da função imunológica e neuronal, o que pode aumentar a suscetibilidade de um indivíduo ao comprometimento neurocognitivo na infecção pelo HIV, influenciando a gravidade dos déficits cognitivos (Rappaport, 2010).

O genótipo da apolipoproteína E (APOE) tem sido extensivamente estudado em relação a doenças neurodegenerativas e declínio cognitivo. Existem diferentes variantes do gene APOE, conhecidas como alelos: APOE ϵ 2, APOE ϵ 3 e APOE ϵ 4 (Blount *et al.*, 2022). O alelo APOE ϵ 4 tem sido associado a um risco aumentado de declínio cognitivo

e distúrbios neurocognitivos em várias condições, incluindo infecção pelo HIV. Indivíduos HIV-positivos que carregam o alelo APOE ϵ 4 podem estar em maior risco de desenvolver comprometimento neurocognitivo mais grave (Siddiqui *et al.*, 2018).

Polimorfismos de nucleotídeo único (PNU) no gene rs4570625 foram associados a um funcionamento executivo mais deficiente em indivíduos com HIV, particularmente em homens afro-americanos (Villalba *et al.*, 2016). A infecção pelo HIV também é conhecida por induzir um declínio nos receptores de dopamina por meio do impacto da Tat e da gp120. Essas partículas virais afetam a expressão gênica dos receptores de dopamina, exacerbando assim a HAND.

Como as mitocôndrias desempenham um papel significativo no ciclo de replicação do HIV, sua investigação é significativa no estudo da HAND. Os genes mitocondriais têm sido amplamente estudados em indivíduos HIV-positivos. Foi demonstrado que as proteínas Tat induzem quebras irreparáveis de fita dupla no DNA, resultando em toxicidade mitocondrial e desencadeando apoptose (Blount *et al.*, 2022).

Um estudo observou que indivíduos com ascendência hispânica que pertenciam ao haplogrupo B do DNA mitocondrial exibiram uma menor prevalência de comprometimento neurocognitivo e uma probabilidade reduzida de HAND em todos os níveis de gravidade. Por outro lado, não foram observadas associações entre variações do DNA mitocondrial e probabilidade de progressão da HAND em indivíduos HIV de ascendência europeia ou africana. Em relação aos telômeros, havia uma hipótese sugerindo que telômeros mais longos poderiam indicar uma progressão mais lenta da neurotoxicidade e, conseqüentemente, taxas mais baixas de HAND. No entanto, outro estudo não encontrou correlação entre o comprimento dos telômeros e a progressão da HAND (Araújo *et al.*, 2018).

Variações genéticas na produção de citocinas, ou a falta dela, também são significativas no estado neurocognitivo de pacientes com HIV. Uma citocina, a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP), foi associada à HAND (Dhillon *et al.*, 2008). A expressão da MCP-1 do líquido cefalorraquidiano (LCR) correlacionou-se com a gravidade do comprometimento cognitivo em pacientes com HIV. Além disso, essa proteína desempenha um papel crucial na neuroinflamação e protege os neurônios da apoptose induzida pela proteína Tat do HIV (Dhillon *et al.*, 2008; Cornea *et al.*, 2023). Outra citocina crítica é o receptor de quimiocina CC tipo cinco (CCR5). A progressão do comprometimento neurocognitivo do HIV foi associada a variantes no haplótipo CCR5P1 (Cornea *et al.*, 2023).

O Antígeno Leucocitário Humano (HLA) constitui um grupo de genes que codificam proteínas cruciais para a apresentação de antígenos estranhos às células imunes, facilitando o reconhecimento e a resposta do sistema imunológico a patógenos, incluindo vírus como o HIV. Os genes HLA têm sido associados ao risco de infecção pelo HIV e à progressão da doença. Notavelmente, um estudo na China identificou uma associação entre uma maior taxa de declínio e o HLA DR 04. Outro estudo revelou que os HLA A 03, A 33, B 27, B 57 e B 58:01 foram protetores contra o declínio neurocognitivo em indivíduos com HIV (Schrier *et al.*, 2012).

1.9 Quadro clínico do HAND

As manifestações clínicas do HAND são diversas e dinâmicas, podendo variar desde quadros assintomáticos até demências graves, com comprometimento das atividades diárias, prejuízo da qualidade de vida e elevada morbidade (Saylor *et al.*, 2016).

O espectro clínico desse quadro pode ser subdividido em três principais categorias: Alterações cognitivas, comportamentais e motoras (De Almeida; Letendre; Ellis, 2006).

As manifestações iniciais podem ter início súbito e apresentar-se de forma semelhante à um episódio depressivo, dificultando o diagnóstico diferencial. É comum que os pacientes refiram comprometimento da memória, lentificação mental e dificuldade de concentração. Atividades mentais complexas tendem a demandar maior tempo e esforço para sua realização. Os sintomas comportamentais como apatia, embotamento social e anedonia podem surgir em seguida. De modo geral estes são os sintomas predominantes, contudo, alguns pacientes podem apresentar uma disfunção motora mais evidente, como instabilidade de marcha, redução da coordenação e alteração na escrita (Koralnik, 2009). Ademais, não ocorrem sinais de disfunção cortical como afasia e apraxia, logo esta síndrome clínica é considerada uma demência subcortical (Eggers *et al.*, 2017).

Estudos de neuroimagem identificaram padrões de atrofia cerebral associados à HAND, particularmente em regiões subcorticais, que estão ligados à duração da infecção pelo HIV e ao estado imunológico (Nichols *et al.*, 2018).

1.10 Diagnóstico do HAND

O diagnóstico clínico dos HAND deve, preferencialmente, fundamentar-se na avaliação do desempenho em testes neuropsicológicos. No entanto, a aplicação desses testes, que pode necessitar de mais de três horas, revela-se inviável em diversos contextos clínicos, especialmente em países em desenvolvimento. Além disso, estes testes são influenciados pelo idioma e nível educacional do paciente, além de frequentemente apresentarem limitada disponibilidade (Gomes Da Silva, 2012; Valcour *et al.*, 2011).

O "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos", documento que orienta a condução clínica da infecção por HIV no Brasil, recomenda no seu fluxograma a realização da triagem com teste rápido (Escala Internacional de Demência para o HIV - IHDS) (Brasil, 2018). Este foi avaliado em metanálise, apresentando sensibilidade de 74,3% e especificidade de 54,7% para HAD e 64,3% de sensibilidade e 66% de especificidade para MND (Haddow *et al.*, 2013).

O IHDS foi desenvolvido e avaliado simultaneamente nos Estados Unidos e em Uganda, apresentando alta sensibilidade (80%) e boa especificidade (57% e 55% respectivamente), para um ponto de corte ≥ 10 (Gomes Da Silva, 2012; Sacktor *et al.*, 2005).

Esta ferramenta é amplamente conhecida e utilizada mundialmente na avaliação de HAND. Sua aplicação é simples e fácil, por não exigir conhecimento de língua específica ou alfabetização. Pode ser realizado brevemente (cerca de 3 minutos) por não neurologistas em ambulatório e não requer instrumentos especiais. Avalia memória, rapidez motora e psicomotora como demonstrado na FIGURA 2 (Sacktor *et al.*, 2005).

Figura 2. Esquema de avaliação da Escala Internacional de Demência pelo HIV

I. 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	
II. 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) Colocar 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	
III. Memória: perguntar ao paciente pelas 4 palavras mencionadas no início desta parte da avaliação. Para as palavras não recordadas, mencionar uma chave semântica, por ex.: 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 chave semântica. (Máximo = 4 pontos)	
Pontuação Total:		

Fonte:Ministério da Saúde, Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais.

O IHDS foi validado na população brasileira por um estudo com 187 pacientes. O HAND foi identificado em 98 pacientes. O teste apresentou uma sensibilidade de 78% e uma especificidade de 52% para detectar todas as formas do HAND. Os autores constataram que a IHDS apresenta uma concordância de moderada a forte entre avaliadores diferentes, além de demonstrar maior sensibilidade na detecção de demência em comparação com os quadros mais leves (Rodrigues *et al.*, 2013).

1.11 Diagnóstico diferencial do HAND

Vários distúrbios manifestam sintomas semelhantes aos da HAND. O diagnóstico diferencial abrangente para demência está detalhado na Tabela 1.

Quadro 1. Diagnóstico diferencial para demência

Doença	Características clínicas	Referências
Doença de Alzheimer (DA)	Doença neurodegenerativa progressiva caracterizada por perda de memória, declínio cognitivo e alterações comportamentais. O curso e a patologia subjacente são diferentes da demência do HIV.	Eratne, <i>et al.</i>

Demência vascular (DV)	Resulta da redução do fluxo sanguíneo para o cérebro. A neuroimagem pode ajudar a identificar lesões vasculares e esclarecer o diagnóstico.	O'Brien, <i>et al.</i>
Demência Frontotemporal (DFT)	Grupo de transtornos caracterizados por alterações no comportamento, na personalidade e nas habilidades de linguagem. A DFT geralmente apresenta padrões distintos de comprometimento comportamental e cognitivo.	Bang, <i>et al.</i>
Demência por corpos de Lewy (DCL)	Caracteriza-se por flutuações cognitivas, alucinações visuais e sintomas motores parkinsonianos. A história clínica e a presença de características específicas, como alucinações visuais, podem ajudar a diferenciar a DCL.	Taylor, <i>et al.</i>
Depressão	Quadros graves podem causar comprometimento cognitivo. Uma avaliação psiquiátrica completa pode ajudar a identificar essas condições.	Kessing, <i>et al.</i>
Abuso de substâncias	Em indivíduos com HIV, o abuso de substâncias pode complicar ainda mais o quadro cognitivo. Um histórico detalhado do uso de substâncias é importante na avaliação.	Cipriani, <i>et al.</i>
Deficiências metabólicas ou nutricionais	Condições como deficiência de vitamina B12, disfunção tireoidiana e distúrbios metabólicos podem levar ao comprometimento cognitivo. Estes diagnósticos devem ser descartados nos quadros de HAND	Muñoz Fernández, <i>et al.</i>
Efeitos colaterais de medicamentos	Diversos medicamentos antirretrovirais podem ter efeitos colaterais cognitivos. Avaliar o regime medicamentoso do paciente e possíveis efeitos cognitivos é crucial.	Rieck, <i>et al.</i>
Neurossífilis	É uma complicação da sífilis que afeta o sistema nervoso, levando a sintomas cognitivos, comportamentais e sensoriais. Requer tratamento imediato com antibióticos para prevenir danos neurológicos.	Mehrabian, <i>et al.</i>
Toxoplasmose	Infecção pelo <i>Toxoplasma gondii</i> . Pode causar sintomas neurológicos como dores de cabeça, confusão e convulsões. O tratamento envolve antibióticos e controle de sintomas.	Bouscaren, <i>et al.</i>
Encefalite por CMV	Causa sintomas neurológicos e requer tratamento antiviral imediato, especialmente em pessoas com sistema imunológico enfraquecido.	Costa e Sato.
Hepatite C	Sintomas podem incluir comprometimento cognitivo, neuropatia e transtornos de humor. O controle da infecção pelo HCV envolve terapias antivirais para reduzir a carga viral e prevenir complicações.	Malone, <i>et al.</i>

1.12 Depressão e ansiedade no paciente com HIV

Transtornos do humor como depressão são comorbidades altamente prevalentes na PVHIV e têm relações complexas com disfunção neurocognitiva. A literatura médica demonstra que o transtorno depressivo maior ocorre em taxas entre duas a quatro vezes maiores nesta população. O comprometimento neurocognitivo também é significativamente mais prevalente, afetando 25–47% das pessoas com HIV, dependendo dos critérios diagnósticos e das características da população (Goodkin *et al.*, 2023). Ambas as condições contribuem substancialmente para a morbidade, redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade (Amara, 2021).

Fisiopatologicamente, mecanismos compartilhados são cada vez mais reconhecidos. Neuroinflamação, lesão vascular e disfunção dopaminérgica estão implicadas tanto na HAND quanto na depressão. A exposição crônica às proteínas virais do HIV-1 leva a déficits persistentes na transmissão central de dopamina, que está subjacente tanto ao comprometimento neurocognitivo quanto aos sintomas afetivos, como apatia e depressão (Goodkin *et al.*, 2023; McLaurin *et al.*, 2021).

Do ponto de vista da gestão clínica, o consenso atual enfatiza a importância da triagem de rotina para depressão e comprometimento cognitivo em PVHIV, usando instrumentos validados como a Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA), Escala Internacional de Demência do HIV (IHDS) e Questionário de Saúde do Paciente-9 (PHQ-9) (Saag, 2020).

O PHQ-9 é uma ferramenta de triagem validada para depressão frequentemente usada em populações infectadas pelo HIV, incluindo aquelas que estão sendo avaliadas para HAND (Chan *et al.*, 2019). É composto por 9 perguntas e tem sensibilidade e especificidade elevada na triagem deste transtorno em diversas populações e contextos.

Em relação à ansiedade, várias linhas de evidência indicam que este transtorno é mais prevalente em indivíduos com HIV, incluindo aqueles com infecção assintomática. Ademais, ansiedade e a depressão têm ligações mais fortes com um pior funcionamento cognitivo em PVHIV do que em pessoas não infectadas pelo vírus, particularmente aprendizagem e memória, e que essas associações parecem persistir por pelo menos um ano (Sundermann *et al.*, 2023).

Mecanismos neurobiológicos podem contribuir para essa relação. Modelos experimentais demonstram que a exposição crônica a proteínas virais do HIV, como a gp120, pode induzir comportamentos semelhantes à ansiedade e mudanças estruturais na amígdala, incluindo aumento da densidade da espinha dendrítica e elevação do fator

neurotrófico derivado do cérebro, que estão implicados em respostas de ansiedade mal-adaptativas (Bachis *et al.*, 2016).

Escala como o Transtorno de Ansiedade Generalizada-7 (GAD-7) contribuem com a triagem desta condição no contexto da infecção pelo HIV. Estudo transversal realizado na Tanzânia descobriu que 12,5% dos adultos com HIV apresentaram resultados positivos para sintomas significativos de ansiedade (pontuação GAD-7 ≥ 10), com maior risco entre aqueles tratados em centros de atendimento terciário, aqueles no início da idade adulta e aqueles com maior sensibilidade à ansiedade e apoio social percebido (Kiwango, *et al.*, 2025).

Nesse contexto, a presença de comorbidades como a depressão e a ansiedade tem grande importância no contexto da infecção pelo HIV. Além de bastante prevalentes, representam um impacto significativo na qualidade de vida desta população. Assim, a detecção precoce, com escalas de triagem como o GAD-7 e o PHQ-9, e o manejo adequado dessas condições deve ser um ponto prioritário no acompanhamento das PVHIV.

1.13 Manejo e prognóstico do HAND

A realização de testes neuropsicométricos que medem a velocidade psicomotora, a aprendizagem verbal e não verbal e a atenção sustentada podem ser usados como uma ferramenta de triagem e monitoramento. Embora uma avaliação abrangente nem sempre seja possível em ambientes clínicos movimentados, ferramentas breves de triagem, como o IHDS, são importantes para testar a memória a fim de melhorar a probabilidade de adesão à TARV e facilitar a intervenção e o encaminhamento precoce (Chan, *et al.*, 2019). No entanto, é importante evitar rotular o comprometimento cognitivo com base nesses testes sem levar em consideração o contexto.

A abordagem do HAND deve ter como foco principal a detecção e o tratamento precoce do HIV, com negatificação da carga viral e aumento da contagem de células CD4. O início precoce da TARV ajuda a prevenir a HAND em PVHIV. Em pacientes que já apresentam HAND, pode ocorrer alguma melhora após o início da TARV, mas essa melhora geralmente se estabiliza após 9 meses de TARV (Howlett, 2019).

O prognóstico do HAND é heterogêneo e depende de vários fatores, incluindo a gravidade do comprometimento, a idade, as comorbidades e a eficácia da TARV. Com o desenvolvimento de novas drogas e maior acesso a terapia, formas graves como a demência associada ao HIV tornaram-se raras, enquanto formas mais leves permanecem

prevalentes (Robertson *et al.*, 2019). A maioria dos indivíduos com HIV bem controlado e comprometimento neurocognitivo experimenta um curso estável ou lentamente progressivo, com alguns mostrando melhora ou resolução, particularmente após o início da TARV. No entanto, um subconjunto, especialmente adultos mais velhos e aqueles com comorbidades, podem experimentar comprometimento mais pronunciado ou progressivo (Damas *et al.*, 2021).

A maioria dos pacientes com HAND permanece no mesmo estágio ao longo de vários anos, com apenas uma minoria apresentando deterioração ou melhora (Damas *et al.*, 2021). O comprometimento neurocognitivo assintomático (ANI) é clinicamente relevante, pois confere um risco duas a seis vezes maior de progressão para HAND sintomático em comparação com indivíduos neurocognitivamente normais (LINDL; MARKS; KOLSON; JORDAN-SCIUTTO, 2010). O ANI também está associado ao aumento do risco de mortalidade, particularmente em adultos mais velhos e aqueles com déficits na função executiva, velocidade de processamento e domínios motores (Naveed *et al.*, 2021).

O início da TARV leva a reduções significativas no comprometimento neurocognitivo ao longo do tempo, especialmente naqueles com comprometimento basal moderado ou grave, embora o comprometimento leve frequentemente persista (Damas *et al.*, 2021; Robertson *et al.*, 2019). A progressão rápida do comprometimento neurocognitivo é incomum no contexto de tratamento eficaz, e mudanças abruptas no estado mental devem levar à avaliação de outras causas.

Logo, o prognóstico para HAND atualmente é geralmente favorável, com a maioria dos pacientes apresentando estabilidade ou melhora, mas é necessária vigilância para indivíduos mais velhos e aqueles com comorbidades, que apresentam maior risco de progressão e aumento da mortalidade (Naveed *et al.*, 2021; Robertson *et al.*, 2019).

2 INTRODUÇÃO

Apesar dos grandes investimentos em pesquisas relacionadas ao HIV, esta patologia continua a ser um importante problema de saúde pública mundial, tendo sido responsável por mais de 40 milhões de mortes até 2023. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), no final de 2022 existiam cerca de 39 milhões de pessoas vivendo com HIV no Mundo. Além disso, apenas em 2023, 630 mil pessoas morreram por causas relacionadas ao HIV e 1 milhão e 300 mil contraíram o vírus (WHO, 2023).

No Brasil, em 2022, foram diagnosticados 43403 novos casos da doença com estimativa de 1 milhão de infectados. Destes, 90% foram diagnosticados, 81% estão em tratamento e 95% dos tratados possuem carga viral indetectável (Brasil, 2024).

Com os avanços terapêuticos e o crescimento do acesso a saúde ocorreu, gradativamente, um aumento expressivo na expectativa de vida da população infectada pelo vírus HIV. Em 2015, foram registrados cerca de 5,8 milhões de pessoas com idade maior ou igual a 50 anos vivendo com HIV/AIDS. Estima-se que em 2021 41% das pessoas vivendo com HIV (PVHIV) nos Estados Unidos tinham pelo menos 55 anos (UNODC, 2016).

O uso regular da terapia antirretroviral (TARV) inibe a replicação do HIV, proporcionando níveis indetectáveis de carga viral no organismo. Assim, ocorre a interrupção do avanço para a AIDS, evitando-se a morte precoce dos pacientes e reduzindo a morbidade relacionada à doença (Montaner *et al.*, 2014). Desse modo, a AIDS tornou-se gradativamente uma doença crônica transmissível e controlável com expectativa de vida semelhante a da população em geral quando apresenta carga viral indetectável (Samji *et al.*, 2013).

A progressão da demência associada ao HIV, conhecida como Transtorno Neurocognitivo Associado ao HIV (HAND), tem sido significativamente influenciada pela introdução da terapia antirretroviral. Antes da TARV, a demência associada ao HIV frequentemente apresentava um padrão subcortical, caracterizado por déficits em concentração, atenção e memória, além de sinais motores como distúrbios de marcha e destreza manual. Com a TARV, a incidência de manifestações mais graves de demência

diminuiu, mas a prevalência de HAND não diminuiu proporcionalmente, permanecendo relevante na prática clínica (Eggers *et al.*, 2017).

O Transtorno Neurocognitivo Associado ao HIV (HAND) abrange um espectro de alterações neurológicas que engloba 3 subtipos, segundo os critérios FRASCATI: comprometimento neurocognitivo assintomático (ANI), transtorno neurocognitivo leve (MND) e demência associada ao HIV (HAD) (Forno *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020). A ANI e o MND são mais prevalentes, já o HAD apesar de menos freqüente é mais grave (Nyundo, 2023).

No ANI existe um comprometimento neurocognitivo que não interfere nas atividades da vida diária, mas existem alterações nos testes cognitivos, como a combinação de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e a International HIV DementiaScale (IHDS). O MND gera um comprometimento leve da função cognitiva que interfere nas atividades diárias, contudo esta limitação não é grave. Já na HAD, existe um comprometimento neurocognitivo significativo, gerando um déficit importante na funcionalidade do paciente (Gisslén; Price; Nilsson, 2011; Antinori *et al.*, 2007).

A entrada precoce do HIV no sistema nervoso central ocorre pelo aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica através da liberação da enzima metaloproteinase-9 (MMP-9) virais por monócitos infectados pelo vírus. Essa violação da membrana permite que um número maior de células inflamatórias e vírus penetrem no cérebro, infectando células da micróglia, astrócitos e neurônios (Hussain *et al.*, 2024).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Estimar a prevalência das alterações cognitivas associadas ao HIV, suas variações clínicas e fatores relacionados em pacientes acompanhados em ambulatório especializado na cidade de Fortaleza-CE.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever perfil epidemiológico dos pacientes atendidos no ambulatório de infectologia da Clínica Escola de Saúde e Imagem do Centro Universitário Christus (CESIU).
- Determinar a frequência das diversas formas de HAND (assintomática, leve e demência) nesta população.
- Verificar a presença de HAND em PVHIV na CESIU
- Identificar os fatores associados ao HAND nos pacientes submetidos a triagem.

4 MÉTODOS

Foi realizado um estudo de delineamento transversal, observacional, descritivo e com coleta prospectiva. Buscou-se comparar grupos para estimar a frequência de todas as formas de HAND.

4.1 População do estudo

Os participantes foram selecionados através de amostra de conveniência no ambulatório de infectologia da Clínica escola de Saúde (CES) do Centro Universitário Christus, em Fortaleza, Ceará, entre Julho de 2024 e Janeiro de 2025. O local foi escolhido por ser um dos principais centros de referência no acompanhamento de pacientes vivendo com HIV no estado do Ceará.

4.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes que enquadraram-se em todos os seguintes critérios:

- Idade superior ou igual a 18 anos;
- Diagnóstico de infecção pelo HIV conforme critérios do Ministério da Saúde do Brasil (Ministério da Saúde, 2009);
- Aceitaram participar do estudo e assinaram do termo de consentimento livre e esclarecido;
- Terem realizado avaliação laboratorial nos últimos 6 meses.

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa os pacientes que apresentaram, pelo menos, uma das seguintes condições:

- História atual ou pregressa de transtorno psiquiátrica grave (ex. esquizofrenia, distúrbio bipolar, etc.) relatada pelo paciente ou registrada em prontuário;
- Presença de outras condições que justifiquem o quadro;
- História atual ou pregressa de infecção do SNC relatada pelo paciente ou registrada em prontuário;

- Presença de sinal neurológico focal;
- Uso de drogas ilícitas no último mês;
- Doença clínica não compensada;
- Incapacidade que impossibilite a avaliação neuropsicológica.

4.4 Coleta de dados

A coleta de dados se deu por profissionais da saúde previamente capacitados, sendo aplicada inicialmente uma entrevista clínica estruturada e, posteriormente aplicadas as seguintes escalas:

- Escala Internacional de demência em HIV (IHDS)

Avalia 3 domínios cognitivos: velocidade motora, velocidade psicomotora e memória, sendo atribuída uma pontuação de 0 a 4 para cada uma das categorias. Foi utilizado como corte para o rastreio de HAND uma pontuação < 10, valor recomendado pela comunidade internacional (DANG et al., 2015; NYUNDO, 2023).

- Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

O teste é composto por 9 perguntas relacionadas aos sintomas depressivos, baseados nos critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). Cada pergunta é avaliada em uma escala de 0 a 3, com pontuação variando de 0 a 27 pontos. Para o estudo foi utilizado o corte < 10 para excluir o diagnóstico de depressão, pelo seu elevado valor preditivo negativo em pacientes com HIV (YOTEBIENG et al., 2024). Esta escala foi validada no Brasil para o público em geral, incluindo adultos e idosos (SANTOS, et AL., 2013; SUNG, et AL., 2013).

- General Anxiety Disorder-7 (GAD-7)

Um dos instrumentos mais utilizados para o rastreamento de transtorno de ansiedade generalizada no mundo. É constituído por 7 perguntas, também divididas em uma escala de 0 a 3. Pontuações de 5, 10 e 15 são tomadas como pontos de corte para ansiedade leve, moderada e grave, respectivamente. Já quando usado como triagem o valor limite é de 10, com sensibilidade de 89% e especificidade de 82% (KROENKE et al., 2007; MANNES et al., 2020).

- Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária de Lawton (AIVD)

É um questionário utilizado na determinação da capacidade funcional do paciente, sendo validada para classificação do HAND.

A variável dependente foi a presença do HAND, avaliada pela IHDS, sendo todas as demais variáveis analisadas independentes.

Dados clínicos sócio-demográficos, epidemiológicos e laboratoriais foram retirados dos prontuários eletrônicos do Centro Universitário Christus local no qual realizam acompanhamento clínico.

4.5 Ferramentas de armazenamento e análise de dados

As variáveis avaliadas foram categorizadas e os dados armazenados em tabelas por meio do Microsoft Excel e posteriormente analisados no programa estatístico Stata (versão 18). Para a caracterização da amostra foram utilizadas média, mediana, desvio padrão, valores mínimos e máximos. A normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Dentre as variáveis, a carga viral no diagnóstico foi transformada em raiz quadrada para atender aos pressupostos das análises utilizadas. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para verificar o relacionamento entre as variáveis independentes e o IHDS. As variáveis independentes que apresentaram valor de p inferior a 0,20 na análise de correlação foram levadas aos modelos de regressão linear simples. Todavia, apenas foram mantidos no modelo final (multivariado) as variáveis que apresentaram $p < 0,05$ após o ajuste pelas demais variáveis independentes.

4.6 Aspectos éticos

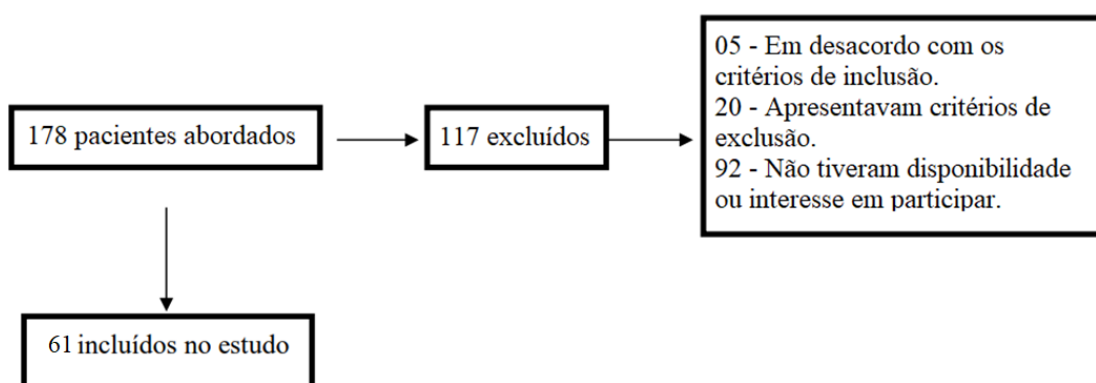
A participação foi de caráter voluntário, garantindo a confidencialidade de cada participante. Para aqueles que concordaram em participar do estudo, foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A), que após ser lido e compreendido foi validado via Google Docs de forma voluntária, demonstrando o parecer favorável à participação nesta pesquisa.

A participação no estudo poderia ser revogada a qualquer momento, desde que manifestado pelo participante. Este projeto foi aprovado no comitê ética do Centro Universitário Christus sob parecer nº 6.857.725 em 29 de Maio de 2024 (ANEXO B).

5 RESULTADOS

Inicialmente, de uma amostra de cerca de 400 pessoas acompanhadas no ambulatório, foram abordados 178 pacientes. Destes, 117 foram excluídos, sendo os motivos especificados na Figura 5. Por fim, foram incluídos 61 pacientes no estudo.

Figura 3. Fluxograma dos pacientes entrevistados e incluídos na amostra



Entre os 61 pacientes com diagnóstico de HIV avaliados, 39 (63,93%; IC95%: 51,39% – 74,83%) tiveram o diagnóstico de demência associado ao HIV pelo uso da escala IHDS, o ponto de corte utilizado para esse trabalho foi de ≤ 10 . As características sócio-biológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características sócio-biológicas, clínicas e laboratoriais dos 61 pacientes acompanhados com o HIV atendidas no Ambulatório de Infectologia da Unichristus, Fortaleza, CE, Brasil.

Variável	Categoria	N	%
Idade	< 50 anos	50	81,97
	≥ 50 anos	11	18,03
Sexo	Masculino	49	80,33
	Feminino	12	19,67
Escolaridade	Fundamental incompleto	9	14,75
	Fundamental completo	3	4,92
	Ensino Médio	24	39,34
	Ensino Superior	25	40,98
Tempo de uso de TARV	< 5 anos	19	31,15

	≥ 5 anos	42	68,85
Uso de EFV	Sim	15	24,59
	Não	46	75,41
Carga Viral	Detectável	5	8,20
	Não-Detectável	56	91,80
Relação CD4/CD8	<1	35	57,38
	>1	26	42,62
Nadir de CD4	Menos de 200 cel/mm ³	6	9,84
	De 200 a 350 cel/mm ³	6	9,84
	Mais de 350 cel/mm ³	49	80,33
Contagem de células T CD4	Menos de 200 cel/mm ³	1	1,64
	De 200 a 350 cel/mm ³	2	3,28
	Mais de 350 cel/mm ³	58	95,08

A média de idade dos participantes foi de $39,7 \pm 11,7$ (IC95%: 36,7–42,7), sendo que 81,97% tinham idade inferior a 50 anos. Os pacientes do sexo masculino representaram a maior parcela de participantes (80,33%) do estudo. No tópico escolaridade, os pacientes que possuíam ensino médio ou superior representaram 80,33% do total de pacientes. O tempo médio de tratamento com antivirais entre os participantes foi de $5,84 \pm 3,20$ anos (IC95%: 5,02–6,66 anos), mas a maioria (75,41%) não relatou o uso de EFV nos últimos meses.

Na análise dos dados laboratoriais, observou-se que a carga viral foi indetectável em 56 pacientes (91,80%). Em relação ao nadir de CD4, apenas 9,84% apresentaram contagem inferior a 200 células/mm³. Essa proporção foi ainda menor na avaliação da contagem atual de linfócitos T CD4, na qual somente 1,64% dos participantes permaneceram abaixo desse valor.

Nesse estudo também foram aplicadas as escalas de depressão (PHQ-9) e de ansiedade (GAD-7). Na avaliação dos sintomas depressivos, mensurados pelo PHQ-9, observou-se que 33 participantes (54,10%) apresentaram escores inferiores a 10, enquanto 28 (45,90%) obtiveram escores compatíveis com sintomas depressivos clinicamente relevantes (≥ 10). Em relação à ansiedade, avaliada pelo GAD-7, 28 pacientes (45,90%) apresentaram escores inferiores a 10, ao passo que 33 (54,10%) apresentaram escores indicativos de sintomas ansiosos clinicamente significativos (≥ 10).

Após a realização dos testes de correlação de Pearson e Spearman, observou-se uma relação positiva e com significância estatística entre IHDS e a escolaridade ($p =$

0,656; $p < 0,001$), o nadir de CD4 ($r = 0,28$; $p = 0,03$), a contagem de células CD4 ($r = 0,29$; $p = 0,023$) e a relação CD4/CD8 ($r = 0,552$; $p < 0,001$). Além disso, observou-se uma relação negativa e com significância estatística entre IHDS e PHQ-9 ($r = -0,446$; $p < 0,001$), GAD-7 ($r = -0,354$; $p = 0,003$), idade ($r = -0,761$; $p < 0,001$) e tempo de tratamento ($r = -0,35$; $p = 0,006$). Em relação ao gênero foi possível observar, com significância estatística, que as mulheres apresentam valor de IHDS inferior ao dos homens na amostra estudada ($p = 0,0071$).

Na análise univariada, a idade mostrou-se significativamente associada ao risco de desempenho cognitivo alterado ($\text{IHDS} \leq 10$), indicando que cada ano adicional aumentou em 15% a chance de comprometimento ($\text{OR} = 1,15$; $\text{IC95\%}$: 1,05–1,25; $p = 0,001$). Já escolaridade apresentou efeito protetor robusto, de modo que cada ano adicional de estudo reduziu significativamente o risco de alteração cognitiva ($\text{OR} = 0,08$; $\text{IC95\%}$: 0,02–0,30; $p < 0,001$). Da mesma forma, a contagem atual de células CD4 elevada ($\text{OR} = 0,996$; $\text{IC95\%}$: 0,993–0,998; $p < 0,001$) e a relação CD4/CD8 superior a 1 ($\text{OR} = 0,07$; $\text{IC95\%}$: 0,01–0,33; $p < 0,001$) também demonstraram um efeito protetor significativo, sendo possível inferir que quanto maior o valor de CD4 e a relação CD4/CD8, menores serão os riscos de desenvolvimento do transtorno neurocognitivo.

O nadir de CD4 e a carga viral mostraram tendências de associação protetora ($\text{OR} = 0,998$; $\text{IC95\%}$: 0,997–1,000; $p = 0,107$); ($\text{OR} = 0,41$; $\text{IC95\%}$: 0,04–3,98; $p = 0,44$), enquanto uso de efavirenz (EFV) ($\text{OR} = 2,81$; $\text{IC95\%}$: 0,70–11,35; $p = 0,146$) e o sexo ($\text{OR} = 3,45$; $\text{IC95\%}$: 0,68–17,45; $p = 0,135$) apresentaram apenas tendências, sem alcançar significância estatística. Os resultados das análises univariadas estão descritos na tabela 3.

Tabela 2. Modelo univariado para determinação dos fatores associados ao desempenho cognitivo (IHDS) em pessoas vivendo com HIV acompanhadas no Ambulatório de Infectologia da Unichristus, Fortaleza, CE, Brasil

Variável	Comparação / Unidade	OR	IC95%	P
Idade	por ano	1,15	1,05 – 1,25	0,001
Nadir CD4	por cél/mm ³	1	0,997 – 1,000	0,107
Escolaridade	por ano de estudo	0,08	0,020 – 0,297	<0,001
Uso de EFV	Sim vs Não	2,81	0,70 – 11,35	0,146
CD4	por cél/mm ³	1	0,993 – 0,998	<0,001
CD4/CD8	<1 vs >1	0,07	0,01 – 0,33	<0,001
CV	zero vs >0	0,41	0,04 – 3,98	0,44

Sexo	2 vs 1	3,45	0,68 – 17,45	0,135
-------------	--------	------	--------------	-------

No modelo multivariado, após ajuste conjunto, a idade permaneceu como fator de risco independente para desempenho cognitivo alterado (OR = 1,13; IC95%: 1,02–1,25; p = 0,017), enquanto a escolaridade (OR = 0,12; IC95%: 0,03–0,52; p = 0,004) e a relação CD4/CD8 (OR = 0,008; IC95%: 0,0001–0,5; p = 0,022) mantiveram-se como fatores protetores significativos. Já o nadir de CD4 (OR = 0,999; IC95%: 0,997–1,001; p = 0,228), o uso de EFV (OR = 2,10; IC95%: 0,42–10,54; p = 0,360) e o sexo (OR = 2,87; IC95%: 0,49–16,83; p = 0,240) perderam significância estatística após o ajuste, sugerindo que seu efeito pode ser parcialmente explicado por idade, escolaridade e relação CD4/CD8. Os resultados da aplicação do modelo multivariado estão descritos na Tabela 4.

Tabela 3. Modelo multivariado para determinação dos fatores associados ao desempenho cognitivo (IHDS) em pessoas vivendo com HIV acompanhadas no Ambulatório de Infectologia da Unichristus, Fortaleza, CE, Brasil

Variável / Parâmetro	OR ajustado	IC95%	P
Idade	1,13	1,02 – 1,25	0,017
Nadir CD4	0,999	0,997 – 1,001	0,228
Escolaridade	0,12	0,03 – 0,52	0,004
Uso de EFV	2,1	0,42 – 10,54	0,36
CD4	0,995	0,990 – 1,00	0,11
CD4/CD8	0,008	0,0001 – 0,5	0,022
Sexo (2 vs 1)	2,87	0,49 – 16,83	0,24

6 DISCUSSÃO

O estudo mostrou uma frequência de 86,9% de todas as formas de HAND (assintomática, leve e demência) na população analisada utilizando o corte de 11. Quando avaliado para um ponto de corte ≤ 10 na IHDS, foi encontrada uma frequência de 63,93% de alterações cognitivas. Optou-se por realizar todas as análises utilizando-se o corte de 10, pois o estudo que validou a escala no Brasil sugeriu este valor como referência (Rodrigues *et al.*, 2013).

No País existem poucos dados sobre a prevalência do HAND. Os últimos trabalhos sobre o tema foram realizados até o ano de 2018. Já quando consideramos a região Nordeste, estas informações são ainda mais antigas, com pesquisas realizadas há mais de 10 anos. O estudo publicado mais recentemente foi realizado no estado de São Paulo entre 2015 e 2018 com 106 pacientes e encontrou uma prevalência de 45% de todas as formas de HAND (Gascon *et al.*, 2021).

É importante frisar que apenas uma pesquisa foi conduzida sobre o tema no estado do Ceará. Esta pesquisa utilizou dados de prontuários registrados entre os anos de 2010 e 2014 e encontrou uma prevalência de 41,6% do HAND, também optando-se pelo corte de 10 (Távora, 2016).

Após a realização dos testes de correlação de Pearson foi encontrada uma associação inversa moderada entre IHDS a escala PHQ-9 ($p = 0.000231$). Esta associação também foi encontrada em estudos realizados em Hong Kong, Estados Unidos e Reino Unido. Nos quais, notou-se ainda que a depressão está independentemente associada a um desempenho cognitivo mais fraco (Chan *et al.*, 2019; Amara *et al.*, 2021; Haddow *et al.*, 2017).

Já em relação ao GAD-7 observou-se uma correlação inversa fraca com o IHDS. Contudo apesar de existirem relatos de uma maior incidência de ansiedade entre PVHIV, mesmo assintomáticas, a associação com transtorno neurocognitivo não foi relatado em outros estudos anteriores sobre o tema e pode representar um novo fator de risco no contexto do HAND.

Alem disso, existiu uma correlação forte positiva entre as escalas, com elevada significância estatística ($p < 0,0001$). Desse modo, foi possível concluir que os sintomas

de ambos os transtornos estão presentes de forma concomitante na maioria dos pacientes afetados.

Contudo, não foi possível realizar as análises univariada e multivariada incluindo as escalas PHQ-9 e GAD-7, pois estas escalas são dependentes e ao aplicar esta análise podem ocorrer vieses. Isso aumenta o erro padrão do coeficiente e pode elevar o p-valor, mesmo que a direção do efeito continue a mesma. Assim, no modelo ajustado, parte da associação que antes era atribuído à escolaridade e à razão CD4/CD8 é agora “absorvida” pelos escores de depressão e ansiedade.

Idade e escolaridade também demonstraram correlação com o declínio cognitivo. Pacientes mais velhos e com grau de escolaridade menor apresentaram valores de IHDS menores. Makinson et al. (2020) também encontrou uma maior chance de comprometimento neurocognitivo em PVHIV com 55 anos ou mais. Além disso, apesar da maioria dos casos em idosos ser da forma assintomática do HAND, o risco do desenvolvimento de formas mais graves também cresce com a idade (Boonyagars, 2022; Makinson *et al.*, 2019). Já os níveis mais baixos de escolaridade estão independentemente associados ao aumento da prevalência e da gravidade do HAND, incluindo adultos e crianças.

Quando comparados os gêneros, as mulheres apresentaram valores inferiores de IHDS. Este fato foi corroborado em outros estudos que demonstram um maior risco de comprometimento neurocognitivo no sexo feminino em comparação aos homens, mesmo depois de levar em conta fatores demográficos e clínicos (Sundermann *et al.*, 2018; Buckley, 2025). Todavia, neste trabalho, a relação não se manteve na análise multivariável, possivelmente pela limitação do tamanho da amostra analisada.

A carga viral atual não teve relação direta com a piora dos valores de IHDS. Contudo, o nadir de CD4 e a contagem de CD4 apresentaram correlação significativa com os valores de IHDS. Um nadir de CD4 baixo, particularmente abaixo de 200 células/ μ L, é um forte preditor de risco e gravidade aumentada para HAND, mesmo em pacientes que estão atualmente com supressão virológica e em terapia antirretroviral eficaz (Garabet *et al.*, 2024). O risco de comprometimento neurocognitivo aumenta à medida que a menor contagem de CD4 diminui, com as chances de comprometimento aumentando para cada decréscimo no nadir de CD4. O início precoce da terapia antirretroviral, antes que ocorra depleção significativa de CD4, está associado a um menor risco de desenvolver HAND (Garabet *et al.*, 2024).

As contagens atuais de CD4 são menos preditivas de HAND do que as contagens de CD4 nadir, mas contagens atuais de CD4 persistentemente baixas ainda podem estar associadas ao comprometimento neurocognitivo, especialmente no contexto de ativação imunológica contínua ou infecção dupla pelo HIV (Makinson *et al.*, 2020).

No nosso estudo, a relação CD4/CD8 apresentou uma associação positiva moderada com o IHDS ($p < 0,001$), demonstrando que a redução dessa proporção está associado a um risco maior de comprometimento cognitivo em PVHIV. Este dado é corroborado por estudo realizado em 2023 na Universidade de Yale. Em análises longitudinais, uma relação CD4/CD8 decrescente ao longo do tempo correlaciona-se com a deterioração neurocognitiva, particularmente em domínios como velocidade motora/psicomotora e velocidade de processamento, e está associada a marcadores de lesão neuronal no líquido cefalorraquidiano (LCR) (Le *et al.*, 2023).

A relação CD4/CD8 reflete o equilíbrio entre células T auxiliares e as citotóxicas. Assim, sua inversão (relação < 1) é um marcador de disfunção imunológica na infecção pelo HIV. Ademais, a redução desta proporção está associada a um pior prognóstico mesmo em indivíduos com carga viral indetectável, apoiando o conceito de que a disfunção persistente das células T contribui para o declínio neurocognitivo mesmo quando a replicação viral é controlada (Passos *et al.*, 2020).

Durante a infecção aguda e precoce pelo HIV, a proporção de CD4/CD8 se correlaciona independentemente com os níveis de RNA do HIV no LCR e o grau de entrada viral no SNC, indicando que as respostas imunes moduladas por essa proporção influenciam os processos neuroinflamatórios precoces (Chan *et al.*, 2018).

A relação CD4/CD8 também é um marcador substituto robusto para disfunção multidimensional de células T CD4+, incluindo ativação, exaustão e senescência, todas implicadas na progressão da doença pelo HIV e no comprometimento neurocognitivo. Embora novos subconjuntos de células T, como células “CD4 dim CD8 bright”, possam ter propriedades anti-inflamatórias e estejam inversamente associadas a marcadores neuroinflamatórios, a utilidade clínica da relação geral CD4/CD8 permanece central na estratificação de risco para HAND (Albalawi *et al.*, 2024).

Após a análise multivariada idade, escolaridade e relação CD4/CD8 permaneceram associadas, de forma independente, com o diagnóstico do HAND no nosso estudo. Estes achados são amplamente corroborados pela literatura (Boonyagars, 2022; Makinson *et al.*, 2019; Passos *et al.*, 2020).

Apesar de não apresentarem significância estatística ao nível de 5%, o uso atual de Efavirenz e o sexo feminino apresentam uma tendência à associação ao HAND com risco aumentado em 2,1 e 2,87 vezes, respectivamente, de desenvolvimento do quadro neurocognitivo.

Estudos transversais e de coorte demonstraram que pacientes que recebem regimes contendo efavirenz têm maior prevalência de HAND, incluindo comprometimento neurocognitivo leve e assintomático, em comparação com aqueles em outros regimes de TAR. O uso de efavirenz foi independentemente associado a um risco quatro vezes maior de comprometimento cognitivo em pacientes infectados pelo HIV assintomáticos, mesmo após o ajuste para fatores de confusão como educação e idade (Ciccarelli *et al.*, 2011; Nwogu *et al.*, 2021).

Dados epidemiológicos indicam que mulheres vivendo com HIV apresentam risco aumentado de comprometimento neurocognitivo em comparação com mulheres HIV-negativas e homens HIV-positivos, particularmente em ambientes com recursos limitados e entre populações afro-americanas. Este risco é ainda mais elevado em mulheres com mais de 35 anos de idade, aquelas com ensino médio incompleto e aquelas com alto consumo de álcool (Buckley *et al.*, 2025).

Uma possível explicação para este achado dissonante, em relação à significância estatística relatada acima, encontrado no presente estudo é o pequeno tamanho da amostra. Esta é, possivelmente a maior limitação do trabalho. Entretanto, pelo longo tempo demandando na aplicação de escalas para a avaliação do HAND, o tamanho amostral reduzido é uma problemática encontrada na maioria dos artigos sobre o tema.

Novos trabalhos precisam ser realizados, abrangendo uma maior amostra a fim de encontrar dados mais robustos sobre a prevalência do HAND e de seus fatores associados, não só em Fortaleza, mas como nas principais cidades do País.

7 CONCLUSÃO

O trabalho demonstrou que o HAND é uma comorbidade com elevada prevalência entre as PVHIV que participaram do estudo (63,93%; IC95%: 51,39% – 74,83%). Àqueles com idade elevada, menor escolaridade e menor relação CD4/CD8 apresentaram, de forma independente, piores valores de IHDS, mostrando-se mais susceptíveis ao HAND e, portanto, devendo ser submetidas ao rastreio para este quadro.

Ademais, levantou-se a hipótese de uma possível associação, até então não descrita na literatura, entre os transtornos ansiosos e o desenvolvimento do HAND, sendo necessários mais estudos com amostras maiores para investigação desta possível correlação.

REFERÊNCIAS

- ALBALAWI, Yasmeeen A. et al. CD4 dim CD8 bright T cells are inversely associated with neuro-inflammatory markers among people with HIV. **AIDS (London, England)**, v. 38, n. 1, p. 1–7, 2024.
- AMARA, P. S. et al. Neurocognitive impairment and health-related quality of life among people living with Human Immunodeficiency Virus (HIV). **PLOS ONE**, v. 16, n. 4, p. e0248802, 1 abr. 2021.
- ANTINORI, A et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. **Neurology**, New York, v. 69, n. 18, p. 1789–1799, 30 out. 2007.
- ARAÚJO, M. L. DE . et al.. Isthe telomere length associated with neurocognitive disabilities in HIV-1-infected subjects?. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 60, p. e16, 2018.
- ARVANITAKIS, Z.; SHAH, R. C.; BENNETT, D. A. Diagnosis and Management of Dementia: Review. **Jama**, v. 322, n. 16, p. 1589–1599, 22 out. 2020.
- BACHIS, Alessia et al. Expression of gp120 in mice evokes anxiety behavior: Co-occurrence with increased dendritic spines and brain-derived neurotrophic factor in the amygdala. **Brain, behavior, and immunity**, v. 54, p. 170–177, 2016.
- BANG, J.; SPINA, S.; MILLER, B. L. Frontotemporal dementia. **The Lancet**, v. 386, n. 10004, p. 1672–1682, out. 2015.
- BEKKER, L.-G. et al. HIV infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 9, n. 1, 17 ago. 2023.
- BLOUNT, G. S.; COURSEY, L.; KOCERHA, J. MicroRNA Networks in Cognition and Dementia. **Cells**, v. 11, n. 12, p. 1882–1882, 9 jun. 2022.
- BOONYAGARS, Lakkana; KIATSOONGSONG, Nucharee; WINITPRICHAGUL, Supharat. Demência associada ao HIV: Fatores associados e características de anormalidades no domínio cognitivo em idosos vivendo com HIV tratados com terapia antirretroviral de alta potência. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 107, n. 6, p. 1250–1257, 2022.
- BOUSCAREN, N. et al. Prevalence of toxoplasmosis and its association with dementia in older adults in Central Africa: a result from the EPIDEMCA programme. **Tropical Medicine & International Health**, v. 23, n. 12, p. 1304–1313, 28 out. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e ambiente HIV e Aids. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico – HIV e**

Aids (2024). Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim_hiv_aids_2024e.pdf/view. acesso em: 7 jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Panorama epidemiológico e respostas ao HIV e à AIDS em 2023.** Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/novembro/arquivos/30-11-23_apresentacao_hiv_aids_final.pdf. acesso em: 7 jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos.** Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo_13_3_2014_pdf_28003.pdf. Acesso em: 10 jan. 2025.

BRENNAN-ING, M.; MATTAS, E. Agingwith HIV: WorkingtoEnsureEquityandInclusion. **Gerontology**, v. 69, n. 8, 18 abr. 2023.
CALADO, M. et al. Unravellingthetriadofneuroinvasion, neurodissemination, andneuroinflammationofhumanimmunodeficiencyvirustype 1 in the central nervous system. **Reviews in Medical Virology**, v. 34, n. 3, 8 abr. 2024.

BUCKLEY, Janice et al. Neurocognitive functioning in women living with HIV: A comparative study in a Low/Middle-income Country. **AIDS (London, England)**, 2025.

CARTER, A. et al. Global, regional, andnationalburdenof HIV/AIDS, 1990–2021, andforecaststo 2050, for 204 countries andterritories: the Global BurdenofDiseaseStudy 2021. **The Lancet HIV**, v. 11, n. 12, nov. 2024.

CHAN, Fiona C. C. et al. Cognitive screening in treatment-naïve HIV-infected individuals in Hong Kong – a single center study. **BMC infectious diseases**, v. 19, n. 1, p. 156, 2019.

CHAN, Lai Gwen et al. Development of a neurocognitive test battery for HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) screening: suggested solutions for resource-limited clinical settings. **AIDS research and therapy**, v. 16, n. 1, p. 9, 2019.

CHAN, Phillip et al. Distribution of human immunodeficiency virus (HIV) ribonucleic acid in cerebrospinal fluid and blood is linked to CD4/CD8 ratio during acute HIV. **The journal of infectious diseases**, v. 218, n. 6, p. 937–945, 2018.

CIPRIANI, G. et al. Categorising a problem: alcoholanddementia. **Acta NeurologicaBelgica**, v. 121, n. 1, p. 1–10, 14 out. 2020.

CORNEA, A. et al. Assessment andDiagnosisof HIV-Associated Dementia. **Viruses**, v. 15, n. 2, p. 378, 28 jan. 2023.

COSTA, B. K. D.; SATO, D. K. Viral encephalitis: a practical review ondiagnostic approach andtreatment. **Jornal de Pediatria**, v. 96, p. 12–19, 1 mar. 2020.

DAMAS, José et al. Neurocognitive course at 2-year follow-up in a Swiss cohort of people with well-treated HIV. **AIDS (London, England)**, v. 35, n. 15, p. 2469–2480, 2021.

DANG, C. et al. Validity of the International HIV Dementia Scale as Assessed in a Socioeconomically Underdeveloped Region of Southern China: Assessing the Influence of Educational Attainment. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 33, p. 56–61, 1 abr. 2015.

DE ALMEIDA, S. M.; LETENDRE, S.; ELLIS, R. Human immunodeficiency virus and the central nervous system. **Brazilian journal of infectious diseases**, Salvador, v. 10, n. 1, p. 41–50, Feb. 2006.

DHILLON, N. K. Roles of MCP-1 in development of HIV-dementia. **Frontiers in Bioscience**, v. Volume, n. 13, p. 3913, 2008.

DUONG, S.; PATEL, T.; CHANG, F. Dementia: What Pharmacists Need to Know. **Canadian Pharmacists Journal/Revue Des Pharmaciens Du Canada**, v. 150, n. 2, p. 118–129, 2017.

EGGERS, C. et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Journal of Neurology**, v. 264, n. 8, p. 1715–1727, 31 maio 2017.

ELLIS, R. J. et al. Mechanisms underlying HIV-associated cognitive impairment and emerging therapies for its management. **Nature Reviews Neurology**, v. 19, n. 11, p. 668–687, 10 out. 2023.

ERATNE, D. et al. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. **Australasian Psychiatry**, v. 26, n. 4, p. 347–357, 3 abr. 2018.

FORNO, G. et al. Neurological soft signs (NSS) and cognitive deficits in HIV associated neurocognitive disorder. **Neuropsychologia**, v. 146, p. 107545, set. 2020.

GARABET, Razmig et al. CD4 nadir and neurocognitive trajectories in people living with HIV. **Journal of neurovirology**, v. 30, n. 4, p. 423–433, 2024

GASCON, M. R. et al. High prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in São Paulo City, Brazil. *Revista Brasileira de Neurologia*, v. 56, n. 1, p. 6–12, Mar. 2021.

GISSLÉN, M.; PRICE, R. W.; NILSSON, S. The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence? **BMC Infectious Diseases**, v. 11, n. 1, dez. 2011.

GOMES DA SILVA, M. M. Neurologic complications of HIV in the HAART era: where are we? **Brazilian journal of infectious diseases**, Salvador, v. 16, n. 4, p. 373–378, July 2012.

GONZALES, M. M. et al. Biological aging processes underlying cognitive decline and neurodegenerative disease. **Journal of Clinical Investigation**, v. 132, n. 10, 16 maio 2022.

GOODKIN, Karl et al. The comorbidity of depression and neurocognitive disorder in persons with HIV infection: call for investigation and treatment. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 17, p. 1130938, 2023.

GUARALDO, L. et al. Aging with HIV: an overview of an urban cohort in Rio de Janeiro. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 4, p. 289–295, 2018.

HADDOW, L. J. et al. A Systematic Review of the Screening Accuracy of the HIV Dementia Scale and International HIV Dementia Scale. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e61826, 16 abr. 2013.

HADDOW, L. J. et al. Multicenter European Prevalence Study of Neurocognitive Impairment and Associated Factors in HIV Positive Patients. **Aids and Behavior**, v. 22, n. 5, p. 1573–1583, 31 jan. 2017.

HEATON, R. K. et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. **Neurology**, v. 75, n. 23, p. 2087–2096, 2010.

HUSSAIN, H. et al. HIV and Dementia. **The Microbe**, v. 2, p. 100052–100052, 1 mar. 2024.

IROLLO, E. et al. Mechanisms of neuronal dysfunction in HIV-associated neurocognitive disorders. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 78, n. 9, p. 4283–4303, 13 fev. 2021.

JADHAV, S.; NEMA, V. HIV-Associated Neurotoxicity: The Interplay of Host and Viral Proteins. **Mediators of Inflammation**, v. 2021, p. 1–11, 25 ago. 2021.

KESSING, L. V. Depression and the risk for dementia. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 25, n. 6, p. 457–461, nov. 2012.

KIWANGO, Frank et al. Prevalence of significant anxiety symptoms and associated factors among adult people with HIV/AIDS in care and treatment clinic centers in Kilimanjaro region, Tanzania: a cross-sectional study. **BMC psychiatry**, v. 25, n. 1, p. 320, 2025.

KORALNIK, I. J. Neurologic diseases caused by human immunodeficiency virus type 1 and opportunistic infections. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and practice of infectious diseases**. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2010. p. 1737-1744.

KROENKE, K. et al. Anxiety Disorders in Primary Care: Prevalence, Impairment, Comorbidity, and Detection. **Annals of Internal Medicine**, v. 146, n. 5, p. 317, 6 mar. 2007.

LANDON JOHN-PATRICK THOMPSON et al. HIV-Associated Neurocognitive Disorder: A Look into Cellular and Molecular Pathology. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 9, p. 4697–4697, 25 abr. 2024.

LI, M. et al. Interactions between human immunodeficiency virus and human endogenous retroviruses. **Journal of virology**, v. 99, n. 3, p. e0231924, 2025.

LONGEVITY, The Lancet Healthy. Ageing with HIV. **The Lancet Healthy Longevity**, [S.L.], v. 3, n. 3, p. 119-119, mar. 2022. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2666-7568\(22\)00041-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2666-7568(22)00041-1).

MAKINSON, A. et al. Increased Prevalence of Neurocognitive Impairment in Aging People Living With Human Immunodeficiency Virus: The ANRS EP58 HAND 55–70 Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 70, n. 12, p. 2641–2648, 19 jul. 2019.

MALONE, J. et al. Periodontal Disease and Risk of Dementia in Medicare Patients with Hepatitis C Virus. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 85, n. 3, p. 1301–1308, 1 fev. 2022.

MANNES, Z. L. et al. Symptoms of generalized anxiety disorder as a risk factor for substance use among adults living with HIV. **AIDS Care**, p. 1–10, 24 ago. 2020.

MCLAURIN, Kristen A. et al. HIV-associated apathy/depression and neurocognitive impairments reflect persistent dopamine deficits. **Cells (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 8, p. 2158, 2021.

MEHRABIAN, S. et al. Neurosyphilis with dementia and bilateral hippocampal atrophy on brain magnetic resonance imaging. **BMC Neurology**, v. 12, n. 1, 20 set. 2012.

MILLER, J. M. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. **Clinical Infectious Diseases**, v. 67, n. 6, p. e1–e94, 28 jun. 2018.

MONRAY EDWARD WILLIAMS; PETRUS. The relationship between HIV-1 neuroinflammation, neurocognitive impairment and encephalitis pathology: A systematic review of studies investigating post-mortem brain tissue. **Reviews in Medical Virology**, v. 34, n. 1, 1 jan. 2024.

MONTANER, J. S. G. et al. Expansion of HAART Coverage Is Associated with Sustained Decreases in HIV/AIDS Morbidity, Mortality and HIV Transmission: The “HIV Treatment as Prevention” Experience in a Canadian Setting. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, p. e87872, 12 fev. 2014.

MORAGA, L. M. V. M. et al. Perfil epidemiológico de pessoas com 50 anos ou mais com HIV/AIDS em Roraima, Brasil. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. e37511528292, 10 abr. 2022.

MUÑOZ FERNÁNDEZ, S. S.; LIMA RIBEIRO, S. M. Nutrition and Alzheimer Disease. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 34, n. 4, p. 677–697, nov. 2018.

NAVEED, Zaeema et al. Neurocognitive status and risk of mortality among people living with human immunodeficiency virus: an 18-year retrospective cohort study. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 3738, 2021.

NIGHTINGALE, Sam et al. Cognitive impairment in people living with HIV: consensus recommendations for a new approach. **Nature reviews. Neurology**, v. 19, n. 7, p. 424–433, 2023.

NICHOLS, M. J. et al. Atrophic brain signatures of mild forms of neurocognitive impairment in virally suppressed HIV infection. **AIDS**, v. 33, n. 1, p. 55–66, 16 out. 2018.

NYUNDO, A. A. Correlates of the HIV-associated neurocognitive disorders among adults living with HIV in Dodoma region, central Tanzania: A cross-sectional study. **PloS One**, v. 18, n. 5, p. e0285761, 2023.

O'BRIEN, J. T.; THOMAS, A. Vascular dementia. **The Lancet**, v. 386, n. 10004, p. 1698–1706, 24 out. 2015.

OLIVIER, I.; CACABELOS, R.; NAIDOO, V. Risk Factors and Pathogenesis of HIV-Associated Neurocognitive Disorder: The Role of Host Genetics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 11, p. 3594, 14 nov. 2018.

PASSOS, Daniela F. *et al.* CD4/CD8 ratio, comorbidities, and aging in treated HIV infected individuals on viral suppression. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 12, p. 3254–3264, 2020.

PAYAGALA, S.; POZNIAK, A. The global burden of HIV. **Clinics in Dermatology**, v. 42, n. 2, p. S0738-081X(24)000336, 21 fev. 2024.

RAPPAPORT, J.; BERGER, J. R. Genetic testing and HIV dementia: teasing out the molecular mechanisms of disease. **AIDS**, v. 24, n. 10, p. 1585–1587, 2 jun. 2010.

RIECK, K.; PAGALI, S.; MILLER, D. M. Delirium in Hospitalized Older Adults. **Hospital Practice**, v. 48, n. 1, 24 dez. 2019.

ROBERTSON, Kevin R. et al. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment in diverse resource-limited settings. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 68, n. 10, p. 1733–1738, 2019.

RODRIGUES, R. A. et al. Validity of the International HIV dementia scale in Brazil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 71, n. 6, p. 376–379, Jun. 2013.

ROJAS-CELIS, V. et al. New Challenges of HIV-1 Infection: How HIV-1 Attacks and Resides in the Central Nervous System. **Cells**, v. 8, n. 10, p. 1245, 13 out. 2019.

SACKTOR, N. C. et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. **AIDS**, v. 19, n. 13, p. 1367–1374, 2005.

SAAG, M. S. et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. **JAMA**, v. 324, n. 16, p. 1651, 27 out. 2020.

SACKTOR, N. et al. HIV-associated neurocognitive disorders: pathogenesis and therapeutic opportunities. **Journal of Neuro Virology**, v. 22, n. 5, p. 515–521, 2016.

SAMJI, H. et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. e81355, 18 dez. 2013.

SANTANA, D. S. et al. The Influence Between C-C Chemokine Receptor 5 Genetic Polymorphisms and the Type-1 Human Immunodeficiency Virus: A 20-Year Review. **AIDS research and human retroviruses**, v. 39, n. 1, p. 13–32, 1 jan. 2023.

SANTOS, Iná S. et al. Sensitivity and specificity of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) among adults from the general population. **Cadernos de saude publica**, v. 29, n. 8, p. 1533–1543, 2013.

SANTOS, M. E. et al. Population attributable fractions of mortality in people living with HIV: roles of delayed antiretroviral therapy, hepatitis coinfections and social factors. **AIDS (London, England)**, v. 34, n. 12, p. 1843–1854, jan. 2020.

SAYLOR, D. et al. HIV-associated neurocognitive disorder--pathogenesis and prospects for treatment. **Nature reviews. Neurology**, v. 12, n. 4, p. 234–48, 2016.

SIDDIQUI, R. et al. Apolipoprotein E is an HIV-1-inducible inhibitor of viral production and infectivity in macrophages. **PLoS Pathogens**, v. 14, n. 11, p. e1007372–e1007372, 29 nov. 2018.

SMALLFIELD, S. et al. Occupational Therapy Practice Guidelines for Adults Living With Alzheimer's Disease and Related Neurocognitive Disorders. **American Journal of Occupational Therapy**, v. 78, n. 1, 1 jan. 2024.

SUNDERMANN, Erin E. et al. Neuropsychiatric predictors of cognitive functioning over a one-year follow-up period in HIV. **Journal of affective disorders**, v. 336, p. 92–96, 2023.

SUNDERMANN, Erin E. et al. Sex differences in HIV-associated cognitive impairment. **AIDS (London, England)**, v. 32, n. 18, p. 2719–2726, 2018.

SUNG, Sharon Cohan et al. Screening for major and minor depression in a multiethnic sample of Asian primary care patients: a comparison of the nine-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and the 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Report (QIDS-SR16): Depression screening in primary care. **Asia-Pacific psychiatry: official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists**, v. 5, n. 4, p. 249–258, 2013.

TÁVORA, Lara GF; FIGUEIREDO, Thais Martins; DE MESQUITA, Ramille Moitas Krammer; BEZERRA, Fernando Ricarte; AQUINO, Bruno Pinheiro; COLARES, Jeová

Keny de Baima. HIV e demência: prevalência e fatores de risco. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 212–218, 2016

TAYLOR, J.-P. et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 2, p. 157–169, 1 fev. 2020.

THE LANCET HEALTHY LONGEVITY. Ageing with HIV. **The Lancet Healthy Longevity**, v. 3, n. 3, fev. 2022.

TRUNFIO, M. et al. Diagnostic accuracy of new and old cognitive screening tools for HIV-associated neurocognitive disorders. **HIV Medicine**, [s. l.], v. 19, n. 7, p. 455–464, ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/hiv.12623>. Acesso em: 1 maio 2026.

TUSCH, E. et al. Trends in Mortality in People With HIV From 1999 through 2020: A Multicohort Collaboration. **Clinical Infectious Diseases**, v. 79, n. 5, p. 1242–1257, 26 abr. 2024.

UNAIDS. **Global HIV & AIDS statistics** — Factsheet 2023. Genebra: UNAIDS, 2023. Disponível em: <https://www.unaids.org>. Acesso em: 20 abr. 2025.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. **Mais de 18 milhões de pessoas recebem terapia contra HIV no mundo, revela UNAIDS**. 06 nov. 2016. Disponível em: <https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/frontpage/2016/11/06-mais-de-18-milhoes-de-pessoas-recebem-terapia-contr-hiv-no-mundo-revela-unaid.html>. Acesso em: 2 maio 2025.

VALCOUR, V. et al. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. **Current HIV/AIDS reports**, Philadelphia, v. 8, n. 1, p. 54–61, Mar. 2011.

VANANGAMUDI, M. et al. Structural Insights to Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Targets and Their Inhibition. **Antiviral Drug Discovery and Development**, p. 63–95, 2021.

VILLALBA, K. et al. Serotonin-Related Gene Polymorphisms and Asymptomatic Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Alcohol Abusers. **Genetics Research International**, v. 2016, p. 1–7, 16 mar. 2016.

WALLACE, D. R. HIV-associated neurotoxicity and cognitive decline: Therapeutic implications. **Pharmacology & Therapeutics**, p. 108047, nov. 2021.

WANG, Y. et al. Global prevalence and burden of HIV-associated neurocognitive disorder. **Neurology**, v. 95, n. 19, p. e2610–e2621, 4 set. 2020.

WANG, W. et al. Human immunodeficiency virus-1 core: The Trojan horse in virus–host interaction. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, 29 ago. 2022.

WHO. **Dementia**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>>. Acesso em: 10 abril. 2025.

WHO. **HIV and AIDS**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids?gclid=CjwKCAiA1-6sBhAoEiwArqlGPor-6PYXXd6AQyXsxF0r5e>>. Acesso em: 26 maio. 2025.

YU, X. et al. Dementias among older males and females in the U.S. Medicare system with and without HIV. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. Publish Ahead of Print, 6 mar. 2023.

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TÍTULO DA PESQUISA: avaliação neurocognitiva de pessoas vivendo com HIV/AIDS em Fortaleza-CE

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: Dr. Lucas Eliel Beserra Moura

Prezado(a) Colaborador(a),

O(A) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que tem como objetivo avaliar o envelhecimento cognitivo em pessoas vivendo com HIV em ambulatório especializado em Fortaleza. A relevância do estudo se baseia na necessidade de fornecer dados atualizados sobre a população com HIV nesse contexto específico, bem como identificar possíveis variáveis associadas, a fim de direcionar ações e intervenções efetivas para melhorar a qualidade de vida e o bem-estar dessas pessoas.

1. PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA: Ao participar desta pesquisa, o(a) Sr.(a) concordará em responder a um conjunto de entrevistas estruturadas, questionários validados sobre sua saúde mental e realizar exames laboratoriais e de imagem. Todas as informações coletadas serão tratadas com confidencialidade e utilizadas exclusivamente para fins de pesquisa. Lembramos que a sua participação é voluntária, o(a) Sr. (a) tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado o(a) os(as) entrevistas e questionários sem nenhum prejuízo para você.

2. FORMAS DE ASSISTÊNCIA: Caso o(a) Sr.(a) necessite de tratamento, orientação ou encaminhamento devido a algum problema de saúde identificado durante a pesquisa, você será encaminhado(a) para os serviços adequados, que poderão prestar a assistência necessária. Para mais informações ou em caso de necessidade, você pode entrar em contato com o Dr Lucas Eliel Beserra Moura, pelo telefone (85) 3265-8153 e pelo endereço Av. Padre Antônio Tomás, 3404 - Cocó, CEP 60192-120, Fortaleza - CE, no horário de atendimento: segunda à sexta, de 7h às 17h ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Christus pelo telefone (85) 3195-2767, pelo e-mail cep@unichristus.edu.br.

3. CONFIDENCIALIDADE: Todas as informações fornecidas pelo(a) Sr.(a) ou obtidas por meio de entrevistas e avaliações serão tratadas com confidencialidade. Seus dados pessoais, respostas, resultados de exames e qualquer outra informação coletada serão mantidos em sigilo absoluto. Durante a divulgação dos resultados, sua identidade será protegida, e suas informações serão apresentadas de forma agregada, sem identificação individual.

4.ESCLARECIMENTOS: Se tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa e/ou dos métodos utilizados na mesma, pode procurar a qualquer momento o pesquisador responsável.

Nome do pesquisador responsável: Lucas Eliel Beserra Moura

Endereço: Av. Padre Antônio Tomás, 3404 - Cocó, CEP 60.192-120, Fortaleza - CE.

Telefone para contato: (85) 3265-8153

Horário de atendimento: de segunda à sexta, de 7h às 17h.

Se desejar obter informações sobre os seus direitos e os aspectos éticos envolvidos na pesquisa poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar.

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Christus

R. João Adolfo Gurgel, 133

Bairro Cocó, CEP 60190-180.

Telefone (85) 3265-8100, Fortaleza, CE.

5. RESSARCIMENTO DAS DESPESAS: Caso o(a) Sr.(a) aceite participar da pesquisa, não receberá nenhuma compensação financeira.

6. CONCORDÂNCIA NA PARTICIPAÇÃO: Se o(a) Sr.(a) estiver de acordo em participar deve preencher e assinar o Termo de Consentimento Pós-esclarecido que se segue, e receberá uma cópia deste Termo e a outra ficará com o pesquisador.

O **participante de pesquisa** ou seu representante legal, quando for o caso, deve rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

O **pesquisador responsável** deve, da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

7. CONSENTIMENTO PÓS ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o, Sr. (a) _____, portador(a) da cédula de identidade _____, declara que, após leitura minuciosa do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido e, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar voluntariamente desta pesquisa.

E, por estar de acordo, assina o presente termo.

Fortaleza, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante ou Representante Legal

Assinatura do Pesquisador

ANEXO B – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO ENVELHECIMENTO COGNITIVO EM PESSOAS VIVENDO COM HIV E O IMPACTO DA PRESENÇA DE COMORBIDADES EM COMPARAÇÃO COM A POPULAÇÃO GERAL: ESTUDO DE COORTE

Pesquisador: LUCAS ELIEL BESERRA MOURA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79915324.2.0000.5049

Instituição Proponente: Instituto para o Desenvolvimento da Educação Ltda-IPADE/Faculdade

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.857.725

Apresentação do Projeto:

Apesar dos investimentos em pesquisas relacionadas ao HIV, esta patologia continua a ser um importante problema de saúde pública mundial, tendo sido responsável por cerca de 40 milhões de mortes até 2023. Com transmissão presente em todos os países do mundo e, atémismo, tendência de crescimento de incidência em algumas regiões, as quais anteriormente registravam declínio (WHO, 2023). Segundo dados da OMS, no final de 2022 existiam cerca de 39 milhões de pessoas vivendo com HIV, dois terços das quais, vivendo no continente africano. Além disso, apenas nesse ano, 630 mil morreram por causas relacionadas ao HIV e 1 milhão e 300 mil contraíram o vírus (WHO, 2023). Em 2018 no Brasil, existiam cerca de 900 mil pessoas vivendo com HIV, com apenas 66% destes tendo acesso ao tratamento. Neste mesmo ano, estima-se que 53 mil pessoas foram infectadas pelo HIV, um crescimento de 21% se comparado a 2010 (UNAIDS, 2019). Já em 2022, foram diagnosticados 43.403 novos casos da doença com estimativa de 1 milhão de infectados. Destes, 90% foram diagnosticados, 81% estão em tratamento e 95% dos tratados possuem carga viral indetectável (BRASIL, 2023). Contudo, com os avanços terapêuticos e o crescimento do acesso

Endereço: Rua João Adolfo Gurgel, nº 133, térreo, salas T11 e T12 - Prédio Central
Bairro: Cocó **CEP:** 60.190-080
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3265-8187 **E-mail:** cep@unichristus.edu.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO
CHRISTUS - UNICHRISTUS



Continuação do Parecer: 6.857.725

a saúde e a aumentada expectativa de vida da população infectada pelo vírus HIV cresceu significativamente. Além disso, fatores como o avanço da terapia de disfunções sexuais, desconhecimento da população idosa em relação ao HIV e suas formas de transmissão contribuem para o crescimento da contaminação nas faixas etárias geriátricas (SOUSA, 2020). Em 2015, constatou-se, até então, o maior registro de pessoas com idade maior ou igual a 50 anos vivendo com HIV/aids; cerca de 5,8 milhões de pessoas em todo o mundo e uma redução de aproximadamente 10% nas mortes em decorrência da doença (SOUSA, 2020). Em 2012, a incidência do HIV nas faixas etárias acima de 50 anos no Brasil, em ambos os sexos, era em média de 35 casos/100 mil habitantes na faixa etária entre 50 a 59 anos e de 10 casos/100 mil habitantes naqueles com idade igual ou superior a 60 anos (SOUSA, 2020). É importante salientar que em razão da expectativa de vida inferior à população geral e as diversas condições clínicas vinculadas à infecção pelo HIV, pessoas portadoras do vírus são consideradas idosas a partir dos 50 anos de idade. O envelhecimento cognitivo é uma preocupação constante na sociedade atual. Com o aumento da expectativa de vida, doenças crônicas degenerativas passaram a representar uma importante causa de morbimortalidade. Estima-se que a quantidade de pessoas com 60 anos ou mais duplicará até 2050, passando de 96,2 milhões em 2017 para 2,1 milhões em 2050. Em todo o mundo, a população idosa está crescendo mais rapidamente do que todos os grupos etários mais jovens (Nações Unidas, 2018). Conhecer essa população poderá contribuir para a estruturação de possíveis planos de intervenção e promoção de saúde, cada vez mais eficazes, a esse público. Além disso, os profissionais de saúde poderão obter informações que permitirão pensar e trabalhar com intervenções mais eficazes para a população idosa vivendo com HIV/aids em uso de TARV. Diante do exposto, é fundamental aprimorar a atenção às pessoas idosas (acima de 50 anos) vivendo com HIV/aids tendo em vista as perspectivas de aumento dessa população.

Endereço: Rua João Adolfo Gurgel, nº 133, térreo, salas T11 e T12 - Prédio Central

Bairro: Cocó

CEP: 60.190-060

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3265-8187

E-mail: cep@unichristus.edu.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO
CHRISTUS - UNICHRISTUS



Continuação do Parecer: 6.857.725

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o envelhecimento cognitivo em pessoas vivendo com HIV e o impacto das comorbidades em comparação com a população geral: estudo de coorte

Objetivo Secundário:

Identificar e analisar os seguintes dados sociodemográficos dos pacientes: faixa etária, sexo, raça, religião, escolaridade e área de residência.-

Traçar perfil de comorbidades e o uso de medicações dos pacientes tratados no local avaliado bem como seu controle.- Avaliar a adesão

medicamentosa a TARV e as possíveis incidências de efeitos colaterais- Identificar e analisar a presença e progressão de alterações cognitivas

evidenciadas pelas escalas aplicadas (MEEM e FTV)- Determinar a prevalência de depressão e ansiedade nos grupos avaliados- Correlacionar e

comparar dados do grupo de estudo com o grupo controle- Aplicar e interpretar os possíveis efeitos de testes com realidade virtual nos

pacientes avaliados

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos aos pacientes participantes da pesquisa são mínimos, tendo em vista que nenhum procedimento invasivo será realizado, contudo pode

existir desconforto relacionado a coleta de sangue e a ressonância.

Benefícios:

O estudo permitirá expandir os conhecimentos sobre a complexa relação do envelhecimento cognitivo em pacientes convivendo com HIV e as

comorbidades relacionadas

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TESE DE MESTRADO

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

PRESENTES

Endereço: Rua João Adolfo Gurgel, nº 133, térreo, salas T11 e T12 - Prédio Central

Bairro: Cocó

CEP: 60.190-080

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3265-8187

E-mail: cep@unichristus.edu.br



Continuação do Parecer: 6.857.725

Recomendações:

SEM RECOMENDAÇÕES

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SEM PENDENCIAS

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2283095.pdf	14/05/2024 14:57:21		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2283095.pdf	13/05/2024 04:03:42		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2283095.pdf	17/04/2024 02:31:59		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia.pdf	17/04/2024 02:31:18	LUCAS ELIEL BESERRA MOURA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2283095.pdf	28/03/2024 01:56:15		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_uc.pdf	28/03/2024 01:55:47	LUCAS ELIEL BESERRA MOURA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_oficial.pdf	04/03/2024 02:02:07	LUCAS ELIEL BESERRA MOURA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Modelo_TCLE.pdf	04/03/2024 02:00:57	LUCAS ELIEL BESERRA MOURA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	04/03/2024 02:00:45	LUCAS ELIEL BESERRA MOURA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	04/03/2024 02:00:34	LUCAS ELIEL BESERRA MOURA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua João Adolfo Gurgel, nº 133, térreo, salas T11 e T12 - Prédio Central
 Bairro: Cocó CEP: 60.190-080
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3265-8187 E-mail: cep@unichristus.edu.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO
CHRISTUS - UNICHRISTUS



Continuação do Parecer: 6.857.725

FORTALEZA, 29 de Maio de 2024

Assinado por:
OLGA VALE OLIVEIRA MACHADO
(Coordenador(a))

Endereço: Rua João Adolfo Gurgel, n° 133, térreo, salas T11 e T12 - Prédio Central
Bairro: Cocó CEP: 60.190-060
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3265-8187 E-mail: cep@unichristus.edu.br

Anexo C - Escala Internacional de Demência pelo HIV (IHDS)

Registro de memória: apresente quatro palavras para serem lembradas (cão, chapéu, feijão, vermelho) – um segundo para dizer cada uma. Tão logo você as diga, pergunte ao paciente as quatro palavras. Repita-as se o paciente não recordar de todas imediatamente. Diga ao paciente que você pedirá que se lembre das palavras novamente um pouco mais tarde.

1. Velocidade motora: faça o paciente tocar os dois primeiros dedos da mão não dominante com a maior amplitude e rapidez possíveis.

4 = 15 em 5 segundos

3 = 11 a 14 em 5 segundos

2 = 7 a 10 em 5 segundos

1 = 3 a 6 em 5 segundos

0 = 0 a 2 em 5 segundos

2. Velocidade psicomotora: faça o paciente realizar os seguintes movimentos com a mão

não dominante o mais rápido possível:

1. Fechar a mão em punho em superfície plana; 2. Colocar a mão sobre uma superfície plana com a palma para baixo; 3. Colocar a mão perpendicular à superfície plana, ao lado do quinto dedo. Demonstre e faça o paciente realizar duas vezes para praticar.

4 = 4 sequências em 10 segundos

3 = 3 sequências em 10 segundos

2 = 2 sequências em 10 segundos

1 = 1 sequências em 10 segundos

0 = incapaz de executar

3. Evocação da memória: peça para o paciente se lembrar das quatro palavras. Para as palavras não lembradas apresente uma pista semântica conforme mostrado a seguir: animal (cão), peça de vestuário (chapéu), legume (feijão), cor (vermelho).

Dê um ponto para cada palavra espontaneamente lembrada.

Dê 0,5 pontos para cada resposta correta depois do estímulo

Máximo – 4 pontos

Classificação total da Escala Internacional de Demência por HIV: essa é a soma das pontuações nos itens 1 a 3. A classificação máxima possível é de 12 pontos. O paciente com uma classificação ≤ 10 deve ser submetido a mais avaliações para possível demência.

Fonte: N. Sacktor et al. Departamento de Neurologia Johns Hopkins University. Baltimore, Maryland.

Anexo D – Questionário sobre a saúde do paciente-9 (PHQ-9)

QUESTIONÁRIO SOBRE A SAÚDE DO PACIENTE-9 (P H Q - 9)				
Durante os <u>últimos 14 dias</u> , em quantos foi afectado/a por algum dos seguintes problemas? (Utilize "✓" para indicar a sua resposta)	Nunca	Em vários dias	Em mais de metade do número de dias	Em quase todos os dias
1. Tive pouco interesse ou prazer em fazer coisas	0	1	2	3
2. Senti desânimo, desalento ou falta de esperança	0	1	2	3
3. Tive dificuldade em adormecer ou em dormir sem interrupções, ou dormi demais	0	1	2	3
4. Senti cansaço ou falta de energia	0	1	2	3
5. Tive falta ou excesso de apetite	0	1	2	3
6. Senti que não gosto de mim próprio/a — ou que sou um(a) falhado/a ou me desiludi a mim próprio/a ou à minha família	0	1	2	3
7. Tive dificuldade em concentrar-me nas coisas, como ao ler o jornal ou ver televisão	0	1	2	3
8. Movimentei-me ou falei tão lentamente que outras pessoas poderão ter notado. Ou o oposto: estive agitado/a a ponto de andar de um lado para o outro muito mais do que é habitual	0	1	2	3
9. Pensei que seria melhor estar morto/a, ou em magoar-me a mim próprio/a de alguma forma	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + _____ + _____ + _____
=Total Score: _____

Se indicou alguns problemas, até que ponto é que eles dificultaram o seu trabalho, o cuidar da casa ou o lidar com outras pessoas?

Não dificultaram ☐	Dificultaram um pouco ☐	Dificultaram muito ☐	Dificultaram extremamente ☐
---	--	---	--

Desenvolvido por Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke e colegas, com uma bolsa de estudos da Pfizer Inc.

Não é necessária permissão para reproduzir, traduzir, exhibir ou distribuir.

Anexo E – Transtorno de Ansiedade Generalizada 7 (GAD-7)

Durante os últimos 14 dias, em quantos foi afectado/a pelos seguintes problemas? <i>(Faça um círculo à volta do número que indica a sua resposta)</i>	Nunca	Em vários dias	Em mais de metade do número de dias	Em quase todos os dias
1. Senti-me nervoso/a, ansioso/a ou irritado/a	0	1	2	3
2. Fui incapaz de parar de me preocupar ou de controlar as preocupações	0	1	2	3
3. Preocupei-me demasiado com diferentes assuntos	0	1	2	3
4. Tive dificuldade em relaxar	0	1	2	3
5. Estive tão inquieto/a que foi difícil ficar sossegado/a	0	1	2	3
6. Estive facilmente incomodável ou irritável	0	1	2	3
7. Senti receio, como se algo terrível pudesse acontecer	0	1	2	3

Copyright © Pfizer Inc. Reservados todos os direitos. Desenvolvido por Robert L. Spitzer, Janet B. Williams e Kurt Kroenke.

GUIMARÃES, C. A. et al. Cognitive impairment in Brazilian HIV-infected individuals. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 74, n. 11, p. 919–925, 2016.