

Sérgio Murilo Maciel Fernandes Filho

Demência associada ao HIV em idosos: Estudo seccional na cidade do Recife, Brasil e revisão de literatura.

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, orientada pela Profa. Heloísa Ramos Lacerda, como requisito parcial à obtenção do grau de mestre.

Mestrando: Sérgio Murilo Maciel Fernandes Filho
Orientador: Heloísa Ramos Lacerda

Recife
2009

Fernandes Filho, Sérgio Murilo Maciel

Demência associada ao HIV em idosos: estudo seccional na cidade do Recife, Brasil e revisão de literatura / Sérgio Murilo Maciel Fernandes Filho. – Recife : O Autor, 2009.

VI + 72 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Ciências da Saúde, 2009.

Inclui bibliografia e anexos.

1. HIV. 2. Idosos. 3. Complexo de demência da Aids. I. Título.

616-022.6
616.97

CDU (2.ed.)
CDD (21.ed.)

UFPE
CCS2009-053



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE SÉRGIO MURILO MACIEL FERNANDES,
ALUNO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA
INICIADA EM 2007 (DOIS MIL E SETE)**

Às oito horas e trinta minutos, do dia dezenove de fevereiro de dois mil e nove, no Auditório do Prédio das Pós-Graduações do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof.^o Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto, o trabalho de Defesa de Dissertação, do mestrando Sérgio Murilo Maciel Fernandes Filho, para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dra. Jocelene Tenório de Albuquerque Madruga Godoy**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho**, do Departamento de Clínica Médica da UPE e **Dr. Everton Botelho Sougey**, do Departamento de Neuropsiquiatria da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: **"Demência Associada ao HIV em Idosos: Estudo Seccional na Cidade do Recife, Brasil e Revisão de Literatura"**, tendo como orientadora a Prof.^a Heloísa Ramos Lacerda de Melo, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pelo candidato, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pelo candidato. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: aprovado. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pela Senhora Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 19 de fevereiro de 2009.


Prof. Dr.^a Jocelene Tenório de Albuquerque Madruga Godoy (Presidente)


Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho


Prof. Dr. Everton Botelho Sougey

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. José Thadeu Pinheiro

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

Prof. Jocelene Tenório Albuquerque Madruga Godoi

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

COORDENADOR

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

VICE-COORDENADORA

Prof. Ana Lúcia Coutinho Domingues

CORPO DOCENTE

Prof. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof. Ângela Luzia Branco Pinto Duarte

Prof. Antônio Roberto Leite Campelo

Prof. Arméle de Fátima de Andrade

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Eliane Ribeiro de Vasconcelos

Prof. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Jair Carneiro Leão

Prof. Jocelene Tenório Albuquerque Madruga Godoi

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof. José Ricardo Barros Pernambuco

Prof. Luciane Soares de Lima

Prof. Lúcio Vilar Rabelo Filho

Prof. Lurilo Cleano Ribeiro Saraiva

Prof. Magdala de Araújo Novais

Prof. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Sérgio e Thelma, meus irmãos, Bruno e Mariana, e a Fernanda pelo apoio.

À minha orientadora, Profa. Heloísa, pela ajuda e dedicação.

Ao corpo docente da pós-graduação em Ciências da Saúde, em especial ao Prof. Edmundo Lopes, assim como a Andréa e Esmeralda pela presteza e empenho.

Aos enfermeiros e corpo técnico dos ambulatórios do Hospital Correa Picanço e Hospital das Clínicas pela disponibilidade e ajuda.

Aos pacientes pela sua paciência e compreensão.

EPÍGRAFE

Sempre que alguém afirma que dois e dois são quatro e um ignorante lhe responde que dois e dois são seis, surge um terceiro que, em prol da moderação e do diálogo, acaba por concluir que dois e dois são cinco...

José Prat

RESUMO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus cuja infecção apresenta-se como uma pandemia. Patogenicamente, é responsável por uma depressão do sistema imunológico às custas principalmente da depleção de linfócitos T CD4 e, assim, de infecções oportunistas daí advindas. O vírus, além da imunodepressão, está associado à lesão direta de alguns órgãos, como o sistema nervoso central, e, por acometimento desse, da demência associada ao HIV.

Após a introdução da terapia antiretroviral no final do século passado, vem se percebendo um aumento da sobrevivência entre os infectados. Associando isso a avanços no diagnóstico e a mudanças nos padrões de comportamento, vem sendo notado um envelhecimento da população infectada pelo HIV.

O presente trabalho consiste de dois artigos. O primeiro é um artigo de revisão, que além de abordar as mudanças na apresentação da demência associada ao HIV após a introdução da terapia antiretroviral e do envelhecimento da população infectada, avalia as mais recentes evidências acerca da interação entre envelhecimento e demência nos infectados pelo vírus. Tem sido percebido um aumento de prevalência de demência nos maiores de 50 anos infectados, além de interação do HIV com outros distúrbios cognitivos como a doença de Alzheimer, por exemplo. O artigo aborda também as mudanças na avaliação diagnóstica, como mais novas e práticas escalas de avaliação, assim como novidades quanto ao tratamento, seja o antiretroviral ou estratégias neuroprotetoras, e a melhor forma de inserir essas mudanças nessa nova realidade de envelhecimento populacional.

O segundo é um artigo original, na forma de estudo seccional, que visou descrever a frequência e os fatores de risco para alterações neurocomportamentais em pacientes idosos atendidos em dois centros de referência para assistência aos infectados pelo HIV na cidade do Recife, no nordeste do Brasil. No estudo, foi avaliada a frequência de déficit cognitivo e demência, assim como de sintomas depressivos, em pacientes com idade maior ou igual a 50 anos infectados pelo HIV em acompanhamento ambulatorial. Identificou-se uma alta frequência desses distúrbios com pouco mais de um terço dos pacientes avaliados apresentando déficit cognitivo e sintomas depressivos, com frequências de 36,5% e 34,6% respectivamente. Identificou ainda uma maior frequência de acometimento cortical entre aqueles pacientes com déficit cognitivo.

Considerando os dois artigos apresenta-se uma nova perspectiva acerca da compreensão das alterações cognitivas de uma população idosa com HIV.

Palavras-chave:

HIV; idosos; complexo de demência da aids

ABSTRACT

The human immunodeficiency virus (HIV) is a retrovirus which infection present as a pandemic. Pathogenically, is responsible for a depression of the immunological system mainly by means of depletion of lymphocytes T CD4 and, then, the opportunistical infections that follow. The virus, beyond immunodepression, is associated with a direct lesion of some organs, as the central nervous system, and, owing to that involvement, the HIV-associated dementia.

After the introduction of the antiretroviral therapy at the end of the last century, it has been perceived a rise in survival among infected ones. Associating this to advances on diagnosis and changes in behavioral patterns, it is been noted an aging of the HIV infected population.

The present study consists of two articles. The first is a review article, that in addition to address the changes in HIV-associated dementia presentation after the institution of the antiretroviral therapy and aging of the infected population, evaluate the most recent evidences about the interaction between aging and the dementia at the HIV infected patients. It has been perceived a rise on the prevalence of dementia in those older than 50 years old infected, besides the interaction of HIV with other kinds of cognitive impairment as Alzheimer disease, for example. Approach the changes on diagnostic evaluation, with newer and more practical evaluation scales, and treatment, antiretroviral or neuroprotective strategies, either and the best form of insert those on this new aging population reality.

The second is an original article, in the form of a sectional study, that aimed to describe the frequency and risk factors to neurobehavioral changes in older patients seen at two reference centers in the assistance of the HIV infected people in the city of Recife, at Brazil northeast. In the study, was evaluated the frequencies of cognitive impairment and dementia, just as depressive symptoms, in patients with 50 or more years old infected with HIV in an outpatient setting. It was identified a high frequency of that disturbs with more than a third of the evaluated patients presenting cognitive impairment and depressive symptoms, with frequencies of 36.5% and 34.6% respectively. Identified too a higher frequency of cortical involvement in those patients with cognitive impairment.

Considering the two articles, a new perspective about the comprehension of the cognitive impairment of an older HIV population is presented.

Keywords:

HIV; older adults; AIDS Dementia complex

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	9
LISTA DE ABREVIATURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE FIGURAS	12
1. Demência associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em idosos	13
RESUMO	14
ABSTRACT	15
1.1. INTRODUÇÃO	16
1.2. METODOLOGIA	17
1.3. A DEMÊNCIA ASSOCIADA AO HIV	17
1.4. INFECÇÃO POR HIV EM IDOSOS	20
1.5. DEMÊNCIA ASSOCIADA AO HIV EM IDOSOS	21
1.6. DIAGNÓSTICO	23
1.7. TRATAMENTO	25
1.8. CONCLUSÃO	27
1.9. REFERÊNCIAS	28
2. Freqüência e fatores de risco para demência associada ao HIV e depressão em idosos infectados no nordeste do Brasil	32
RESUMO	33
ABSTRACT	34
2.1. INTRODUÇÃO	35

2.2. CASUÍSTICA E MÉTODOS	36
2.2.1. População do estudo	36
2.2.2. Desenho do estudo	36
2.2.3. Determinação de demência	37
2.2.4. Variáveis de análise	38
2.2.5. Análise estatística	39
2.3. RESULTADOS	39
2.3.1. Avaliação de déficit cognitivo e demência	40
2.3.2. Avaliação de depressão	41
2.3.3. Avaliação de fatores de risco para déficit cognitivo e depressão	41
2.4. DISCUSSÃO	42
2.5. REFERÊNCIAS	48
2.6. FIGURAS	51
2.7. TABELAS	52
CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
ANEXO 1. Ficha de entrevista utilizada	57
ANEXO 2. Normas de publicação do periódico para o artigo original	64
ANEXO 3. Cópia da aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos	73

APRESENTAÇÃO

A pós-graduação em Ciências de Saúde da Universidade Federal de Pernambuco apresenta uma linha de pesquisa voltada à pesquisa com HIV/aids. Associado a isso, pesquisas acerca do envelhecimento populacional e seu impacto têm surgido em diversas áreas do conhecimento. Vários questionamentos assim foram sendo elaborados: Como saber que idosos deveríamos testar para o HIV? Qual seria prevalência dessa infecção em idosos? Que morbidades seriam mais prevalentes nesses idosos infectados?

A evolução desses questionamentos levou à pergunta condutora do presente estudo: Quais as alterações neurocomportamentais associadas à infecção pelo HIV em pacientes idosos?

Assim foi traçado o objetivo geral: descrever as alterações neurocomportamentais associadas ao HIV em idosos. Entre objetivos secundários, foram colocados: descrever as características biológicas, clínicas e laboratoriais dessa população; avaliar o tipo de déficit cognitivo e a presença de sintomas depressivos; e a influência da terapia antiretroviral na frequência dessas morbidades entre os infectados.

Para cumprir os objetivos traçados e responder à pergunta condutora, dois estudos foram realizados e apresentados na forma de artigos. Um de revisão, com a finalidade de descrever o que se conhece sobre a demência associada ao HIV e sua influência em pacientes idosos. E o segundo, um artigo original, elaborado a partir de um estudo seccional, para avaliar a cognição e humor de pacientes com idade maior ou igual a 50 anos em dois serviços ambulatoriais da cidade do Recife, Brasil. Esse estudo será enviado para avaliação para a publicação pela revista *AIDS: Official Journal of the International AIDS Society*.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIVD	Atividades instrumentais da vida diária
DA	Doença de Alzheimer
DAH	Demência associada ao HIV
DCMH	Distúrbio Cognitivo Motor Menor Associado ao HIV-1
EDH	Escala de demência por HIV
EIDH	Escala internacional de demência do HIV
HCP	Hospital Correa Picanço
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
LCR	Líquido céfalo-raquidiano
MEEM	Mini exame do estado mental
ml	Mililitro
SMMFF	Sérgio Murilo Maciel Fernandes Filho
SNC	Sistema nervoso central
TARV	Terapia antiretroviral
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Seleção, avaliação e classificação quanto ao déficit cognitivo dos pacientes com idade maior ou igual a 50 anos portadores do HIV em estudo. 52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características biológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com infecção pelo HIV/aids com idade maior ou igual a 50 anos.	53
Tabela 2. Comparação das características biológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com idade maior ou igual a 50 anos, com infecção pelo HIV/aids, entre pacientes com déficit cognitivo presente ou ausente.	54
Tabela 3. Comparação das características biológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com idade maior ou igual a 50 anos, com infecção pelo HIV/aids, entre pacientes com sintomas depressivos presentes ou ausentes.	55

1. TÍTULO

Demência associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em idosos

Autores:

Sérgio Murilo Maciel Fernandes Filho¹

Heloísa Ramos Lacerda^{1,2}

1-Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife,
Pernambuco

2-Pós-Graduação em Medicina Tropical da, Universidade Federal de Pernambuco, Recife,
Pernambuco

RESUMO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), além da imunossupressão e manifestações clínicas daí advindas, pode também causar lesão direta em alguns órgãos, destacando-se a demência associada ao HIV. Esse quadro, predominantemente subcortical, associado a sintomas motores e comportamentais, e que usualmente levava a morte em alguns meses, tem mudado desde a introdução da terapia antiretroviral. Mudanças na apresentação clínica e na sobrevida, sem alteração na prevalência, têm caracterizado uma cronificação dessa morbidade. O envelhecimento da população infectada com HIV, por aumento de sobrevida após a terapia antiretroviral e um maior comportamento de risco naqueles maiores de 50 anos, também tem sido observado. O conjunto de idade mais avançada, morbidades associadas e ação direta do vírus, têm levado a um aumento da prevalência de demência associada ao HIV em idosos. Novos critérios diagnósticos têm surgido, sendo, até o momento, a terapia antiretroviral o único tratamento eficaz.

PALAVRAS-CHAVE

Demência; HIV; idosos; demência associada ao HIV; complexo de demência da aids.

ABSTRACT

The human immunodeficiency virus (HIV), besides immunosuppression and symptoms from that, can cause a direct lesion in some organs either, standing out the HIV-associated dementia. This condition, mainly subcortical, associated to motor symptoms and behavioral changes, which usually led to death in few months, has changed since the introduction of the antiretroviral therapy. Changes in clinical presentation and survival, without alterations in prevalence, have characterized a chronification of this morbidity. The aging of the HIV infected individuals, due to an increase of survival after antiretroviral therapy and a riskier behavior of those older than 50 years old, have been observed either. The setting of more advanced age, associated morbidities and direct action of the virus has led to a higher prevalence HIV associated dementia in these individuals. New diagnostic criteria have appeared, being, until this moment, antiretroviral therapy the only effective treatment.

KEYWORDS:

Dementia; HIV; older; HIV dementia; AIDS dementia complex.

1.1. INTRODUÇÃO

Segundo relatório do programa da Organização das Nações Unidas (UNAIDS) sobre a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), publicado em 2007, havia cerca de 33,2 milhões de pessoas vivendo com o HIV no mundo, com aproximadamente 2,5 milhões de novos infectados naquele ano, o qual teve ainda 2,1 milhões de mortes pela aids [1].

O HIV é um retrovírus que causa profunda depleção dos linfócitos T CD4, entre outros acometimentos, levando a uma imunodepressão progressiva [2]. Além do tropismo pelo receptor CD4 dos linfócitos, o HIV também pode infectar células CD4 negativas, como astrócitos e células do trato genitourinário, havendo ainda a variante com replicação preferencial em macrófagos, sendo essa a que predomina no cérebro, por exemplo [2].

O comprometimento pelo vírus pode se manifestar através de infecções oportunistas, decorrentes da imunodepressão, ou por síndromes clínicas causadas pelo mesmo. Dentre essas síndromes clínicas temos a demência associada ao HIV. Já descrita com várias denominações como encefalopatia por HIV, complexo de demência da aids ou déficit motor ou cognitivo menor associado ao HIV e demência associada ao HIV, é uma síndrome caracterizada por alterações cognitivas, motoras e comportamentais [3].

A demência associada ao HIV, de acometimento freqüente no período anterior à utilização da terapia antiretroviral altamente efetiva (TARV), afetava cerca de 15 a 20% dos pacientes com aids, com incidência anual em até 7 a 9% destes [4]. Vem, entretanto, apresentando alterações epidemiológicas e clínicas após o advento da TARV.

Associado a isso, melhora na sobrevivência dos pacientes após a implantação da TARV, assim como a presença de comportamentos de risco em pacientes idosos, tem levado a um número cada vez maior de idosos infectados pelo HIV.

No presente estudo além de uma revisão acerca da demência associada ao HIV-1 e do envelhecimento da população infectada, serão apresentados aspectos relacionados à prevalência, gênese, diagnóstico e terapia do quadro em idosos.

1.2. METODOLOGIA

A identificação dos artigos referentes ao período de 1991 a 2008 foi feita de acordo com a disponibilidade do acervo, respectivamente na PubMed/MedLine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) e portal de pesquisa médica MDConsult (<http://www.mdconsult.com>). A estratégia de busca utilizada foi a identificação, a partir do termo “HIV”, “dementia” e de “older” dos possíveis MeSH (Medical Subject Headings) ou dos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS). Observou-se que as definições para “HIV-associated dementia” ou “AIDS dementia complex” correspondiam as do objeto de pesquisa. Artigos identificados através das referências dos textos selecionados e relevantes ao tema também foram avaliados.

1.3. A DEMÊNCIA ASSOCIADA AO HIV

O HIV pode acometer o sistema nervoso central (SNC) tanto indiretamente, através da imunossupressão por depleção principalmente de linfócitos T CD4 e, por conseguinte, de infecções oportunistas, ou diretamente, ocasionando síndromes clínicas próprias, como a

mielopatia, neuropatia e encefalopatia pelo HIV [2]. Quanto à encefalopatia pelo HIV, evidências sugerem que a infecção pelo HIV no SNC ocorre em dois momentos e formas distintos. Uma fase de infecção aguda, mediada por linfócitos, de meia vida curta, e uma segunda, tardia e autônoma, no qual o vírus é carregado ao SNC através de monócitos, sendo mantida pelos macrófagos infectados [5]. Esses, assim como micróglia e astrócitos, infectados ou ativados, podem desencadear a cascata inflamatória, com liberação de citocinas. Soma-se a isso um efeito neurotóxico direto por proteínas codificadas pelo HIV-1 como gp120, Vpr e Tat. Esses mecanismos quando presentes, de forma recíproca e complementar, culminam em morte neuronal e instalação do quadro demencial [6].

A demência associada ao HIV-1 é uma afecção relativamente comum entre os infectados com prevalências que variam de acordo com a população estudada de 7 a 90% [3], tendo prevalência estimada ao longo da vida em 15% [2]. Classicamente, a demência associada ao HIV (ou DAH) é descrita como uma tríade de acometimento de memória, sintomas depressivos e distúrbios do movimento [7].

No seu início, o quadro típico, descrito antes da introdução da TARV, é geralmente sutil, podendo ser atribuído à fadiga, como dificuldades em leitura e compreensão [7]. Esse quadro evolui com piora na capacidade de concentração e esquecimento, associado à diminuição da capacidade de abstração, em um acometimento predominantemente subcortical. Sinais e sintomas característicos das demências corticais como afasia, agrafia e alexia não surgem exceto em quadros avançados [3]. Distúrbio motor proeminente desde o início do quadro, com perda da destreza manual e posteriormente com sinais extrapiramidais, associado a quadro comportamental, caracterizado por apatia, são também frequentes nessa morbidade [3]. Ainda antes da TARV, evolução para déficit cognitivo avançado e óbito era comum [2], com sobrevida média de 6 meses [8].

Esse quadro clínico era contemplado pelos critérios diagnósticos propostos pela *American Academy of Neurology* em 1991 [9]. Nele, sugeria-se que para o diagnóstico era necessário anormalidades em ao menos dois domínios cognitivos (dentre atenção, velocidade de processamento da informação, abstração, habilidades visuoespaciais, memória e aprendizado, e linguagem) por pelo menos um mês, podendo ser suplementado por testes neuropsicológicos, associado à evidência de declínio funcional para o diagnóstico de demência. Além disso, anormalidades na função motora ou comportamento eram necessários, além da exclusão de *delirium* e evidência de outras etiologias, através de história clínica, exames de neuroimagem e avaliação de líquido céfalo-raquidiano (LCR). Se outra etiologia estivesse presente ou não pudesse ser avaliada o diagnóstico era dito como “possível” em detrimento a “provável”. O diagnóstico de distúrbio cognitivo motor menor associado ao HIV-1 (DCMH) foi descrito como déficit de menor repercussão funcional e que não pudesse ser caracterizado como demência.

Após a instituição da terapia antiretroviral muitas mudanças têm sido percebidas. O uso da zidovudina já havia provocado importante impacto na história natural da demência, com melhora nos testes neuropsicológicos [10]. Com o surgimento dos esquemas combinados, foi notada uma melhora mais acentuada no prognóstico e sobrevida, apresentando também atuação em melhora neurológica e cognitiva [11].

Entretanto, diferente de importante queda de prevalência como a observada em infecções oportunistas, a prevalência da DAH têm se mantido estável a despeito da instituição da TARV [12], tanto pelo aumento da sobrevida dos acometidos como por mudanças na apresentação da DAH, passando a ocorrer mesmo em pacientes com níveis mais elevados de contagem de linfócitos T CD4 [12].

1.4. INFECÇÃO POR HIV EM IDOSOS

O termo “idoso com HIV” (ou do inglês *older adult*) é definido como aquele com idade maior ou igual a 50 anos. Esse ponto de corte para a faixa etária se baseia na curva em sino de distribuição demográfica dos pacientes infectados segundo o proposto pelo *Centers for Disease Control* dos Estados Unidos [13]. Apesar da grande maioria dos estudos utilizarem esse ponto de corte, já se tem sugerido o uso do ponto de corte tradicional, no caso de países desenvolvidos de 65 anos, para avaliação dos idosos, devido ao envelhecimento da população apresentando o vírus [14].

Esse envelhecimento da população infectada tem dois determinantes principais. Primeiro, o aumento da sobrevida tanto devido ao diagnóstico cada vez mais precoce, como devido à recomendação para realização de sorologia para o HIV como teste de rotina independente de fatores de risco [15], assim como pela ação, e cada vez maior eficácia, da TARV, que faz sugerir sobrevida de até três décadas a partir do diagnóstico em muitos adultos [16]. Um outro determinante são comportamentos sexuais de risco nessa faixa etária, na qual a forma de contágio mais comum é a sexual, seja hetero ou homossexual [17]. Além de uma atividade sexual cada vez mais ativa, os idosos utilizam preservativo com frequência muito menor que os jovens (cerca de um sexto da utilização dos adultos jovens) [17].

A prevalência da infecção em maiores de 50 anos vem, assim, aumentando progressivamente. Estudo italiano mostra proporção de idosos infectados pelo HIV aumentando de 4,9% no período de 1982 a 1990 para 15,9% no período de 2000-2005 [18], enquanto estimativa norte-americana para maiores de 50 anos aumentou de 20% em 2001

para 29% em 2005 [13]. Smith *et al.* prevêem que em 2015 cerca de metade das pessoas vivendo com HIV/aids naquele país terão mais de 50 anos [19].

Esses pacientes no momento do diagnóstico geralmente têm menor contagem de linfócitos T CD4 quando comparados aos mais jovens, sendo isso usualmente relacionado ao diagnóstico tardio [17,20]. O retardo no diagnóstico pode advir tanto por motivos clínicos como co-morbidades que podem confundir as apresentações clínicas, além de uma maior paucidade de sintomas comumente relacionados à infecção [13,20], como também por não solicitação do exame por parte do médico [17].

Quanto à instituição da terapia antiretroviral, os dados são discordantes acerca de diferenças na resposta imunológica quando comparados aos mais jovens [13]. Coorte francesa mostra que, mesmo alcançando com maior frequência supressão viral menor que 500 cópias/ml, a resposta na contagem de linfócitos T CD4 é menos intensa, havendo assim maior risco de progressão da doença [21]. Entretanto, estudo brasileiro mostra mortalidade quatro vezes maior no período do diagnóstico, mas resposta similar quanto ao aumento de linfócitos T CD4 e redução da carga viral, nos indivíduos que utilizaram seis ou mais meses da TARV [20].

O grande número de co-morbidades presentes em idosos se soma ao quadro clínico do HIV, sendo relatadas condições não associadas ao vírus presentes em até 89% dos casos e uso de medicação não relacionada ao HIV em até 81% dos casos [13]. Morbidades que têm suas frequências aumentadas nessa faixa etária e que podem ser também associadas ao HIV são os estados demenciais.

1.5. DEMÊNCIA ASSOCIADA AO HIV EM IDOSOS

A atual cronificação da infecção pelo HIV, e a influência dessa na gênese de quadros neurocognitivos, assim como o envelhecimento da população acometida pelo vírus, têm impacto sinérgico e aditivo para um aumento da prevalência de demência associada ao vírus em faixas etárias mais avançadas. Estudo antes do advento da TARV já mostrava um aumento da frequência de DAH em idosos, chegando a 19% em maiores de 75 anos [22]. Estudo mais recente mostra um aumento da frequência de 9% para 23% ($p=0,036$) quando comparados menores e maiores de 50 anos, respectivamente [23]. Frequência aumentada de demência foi encontrada ainda em análise seccional de coorte havaiana, na qual após ajuste de acordo com educação, raça, dependência de substância, carga viral, CD4, uso de medicação antiretroviral e depressão, mostrou um aumento no risco em três vezes naqueles maiores de 50 anos [24].

Fatores de risco ligados ou não à infecção por HIV têm sido associados ao desenvolvimento de quadro demencial. Dentre os fatores associados ao vírus, estudo mostra que a detecção do HIV no LCR aumenta em duas vezes a frequência de déficit cognitivo naqueles maiores de 50 anos, achado esse não encontrado naqueles mais jovens [25]. Tem sido especulado ainda que a neurotoxicidade de alguns antiretrovirais poderiam, com o tempo e em indivíduos mais vulneráveis, como nos idosos, levar a déficit cognitivo [14].

Fatores de risco não ligados diretamente ao acometimento do HIV no SNC também tem influência. A deficiência de testosterona, por exemplo, presente em até 30% dos pacientes com doença avançada por HIV, e co-infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) são sugeridos como adjuvantes para a gênese do déficit cognitivo [26]. Estudo mostra também a resistência à insulina como fator de risco associado à demência em maiores de 50 anos [27], e em um estudo em que cerca de metade dos pacientes tinham mais de 50 anos, a diabetes foi identificada como fator de risco para DAH [28]. Além disso, sugere-se que

pacientes idosos teriam menor capacidade de regeneração ao estresse oxidativo promovido pelos macrófagos e astrócitos [29], o que predisporia esse grupo de pacientes não só à DAH, como também a outros distúrbios neurodegenerativos como a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson.

Sobre a demência de Alzheimer, há cada vez mais questionamentos acerca da relação dela e da DAH em pacientes idosos. A proteína tat, regulatória do HIV, inibe a atividade da enzima neprilissina, que degrada o beta-amilóide [26], podendo levar ao acúmulo do mesmo o que participa da gênese da DA. Ainda, tradicional fator de risco para DA, a apolipoproteína E4, vem sendo identificada como envolvida também no risco da DAH em pacientes com HIV [30]. Também, alterações dislipidêmicas, tanto pelo HIV como pela TARV, têm participação na DA, assim como na demência vascular [26].

Apesar das manifestações corticais mais precoces na DAH estarem sendo sugeridas após o advento da TARV [14], não fica bem definido o quanto variações clínicas são um reflexo da faixa etária e suas co-morbidades ou de apresentação atípica do HIV em maiores de 50 anos. Em uma mesma coorte, por exemplo, foi encontrada frequência aumentada de acometimento em testes de memória, função executiva e desempenho motor naqueles pacientes maiores de 50 anos em relação aqueles entre 20 e 39 anos, soropositivos para o HIV, com ou sem déficit cognitivo. Já entre os demenciados de ambos os grupos, os paciente maiores de 50 anos tinham diferença de prejuízo apenas na função executiva, sugerindo maior influência da idade e menos da infecção pelo HIV [31].

1.6. DIAGNÓSTICO

Com a introdução da TARV, a demência associada ao HIV-1 tem sido cada vez mais vista como uma afecção crônica, podendo ou não estar em atividade e, quando ativa, podendo melhorar ou remitir [32]. Mudanças também têm surgido na forma de apresentação clínica da doença, tendo sido observados sinais e sintomas, assim como alterações de neuroimagem, cada vez mais associados às demências corticais [14]. Além disso, novas escalas para avaliação diagnóstica têm sido propostas [33], o que pode melhorar a atenção à saúde mental nos países em desenvolvimento [34].

Incorporando essas modificações, em 2007, o *HIV Neurobehavioral Research Center* propôs mudanças nos critérios diagnósticos para os, assim denominados, distúrbios neurocognitivos associados ao HIV [35]. Entre as principais modificações propostas estavam o acréscimo, além da DAH e DCMH, de uma terceira classificação denominada de Prejuízo Cognitivo Assintomático, para aqueles com alteração cognitiva sem repercussão funcional, e a eliminação da necessidade dos critérios motores ou comportamentais, otimizando o diagnóstico [35,36].

Essa nova revisão, apesar de ainda dar ênfase na avaliação neuropsicológica para classificação diagnóstica, reforça que diferenças étnicas, regionais e educacionais não podem ser subdimensionadas, evitando uma inadequação diagnóstica [35]. Ainda, em países com pouco acesso a testes neuropsicológicos, como a maioria daqueles em desenvolvimento, novos testes têm sido recomendados. A Escala de Demência por HIV (EDH) foi proposta, mas apresentava algumas dificuldades na realização por não neurologistas e subtestes difíceis para aqueles sem a educação ocidental formal [33]. Já a Escala Internacional de Demência por HIV (EIDH) tentou suprir essas lacunas e apresentar um meio de triagem diagnóstica rápido e sensível, com adequada aplicação em países em desenvolvimento [33].

Se não há acesso fácil a testes neuropsicológicos, associada ao uso de uma dessas novas escalas, a revisão recomenda a aplicação do Mini Exame do Estado Mental, utilizando-se comparação com escore normatizado para a população em estudo [35]. Prejuízo em qualquer dos testes preconiza a avaliação dos domínios cognitivos apreciados por essas escalas como a EIDH, por exemplo, que avalia motricidade, desempenho psicomotor e memória verbal. Se houver o acometimento de pelo menos dois domínios o déficit cognitivo é identificado, e caracterizado como demência se associado a repercussão funcional [35].

É recomendada a exclusão de possíveis diagnósticos diferenciais, como causas infecciosas ou neoplásicas, através de exames de neuroimagem e estudo do LCR. Apesar da exclusão de depressão ser também preconizada, há pouca evidência de que exista a pseudodemência da depressão nesses casos, usualmente não ocorrendo melhora cognitiva com o tratamento anti-depressivo [35].

Com o envelhecimento da população acometida, exclusão de outras morbidades mais prevalentes nessa faixa etária como hipotireoidismo e deficiência de vitamina B12 não devem ser esquecidas [3], apesar da falta de evidência de sua relação com a DAH. Semelhanças entre fatores de risco e fisiopatologia com outras demências como DA e demência vascular, acima descritas, assim como outras morbidades como deficiência de testosterona, co-infecção pelo HCV [37] e toxicidade mitocondrial da TARV [26] devem ser pensadas quando da avaliação diagnóstica, embora as influências das mesmas ainda estejam em estudos.

1.7. TRATAMENTO

O advento da TARV mudou o prognóstico e sobrevida da DAH, assim como proporcionou melhora neurológica e cognitiva [11]. No entanto a contribuição dos antivirais é variável. A influência positiva dos inibidores de protease, por exemplo, é questionada visto que devido a sua alta afinidade de ligação protéica, têm menor penetração no SNC [38], mas é demonstrado que esquemas com os mesmos também têm efeito na melhora do status neuropsicológico [39]. O benefício adicional de drogas consideradas “neuroativas” (zidovudina, lamivudina, estavudina, nevirapina, efavirenz, indinavir e abacavir) devido à sua penetração no SNC é também ainda incerto. Embora o benefício de uso de esquema com mais de uma droga neuroativa não tenha sido demonstrado quando da avaliação da velocidade psicomotora em alguns estudos [40,41], outros sugerem o contrário [42], e naqueles pacientes com comprometimento neuropsicológico pode haver benefício na memória [41].

Apesar do benefício questionável, tendo em vista que o padrão de resistência é compartimentalizado, podendo se desenvolver no LCR independente da supressão da replicação viral no sangue [43,44], é recomendado que quando da presença de distúrbio neurocognitivo associado ao HIV se otimize o tratamento com drogas que penetrem o SNC e de acordo com o perfil de resistência genotípica [2].

Ainda, com a manutenção da prevalência estável apesar da TARV e tendo em vista esse quadro crônico, estudos têm proposto o uso de terapia neuroprotetora, com o intuito de combater o estresse oxidativo, entre outros mecanismos associados à morte neuronal. Ensaio com drogas como selegilina [45], memantina [46], nimodipina, entre outros [2], não tem sido promissores. Revisão sistemática recente mostra que apesar de seguras, essas medicações ainda não demonstraram eficácia quanto à melhora cognitiva, em qualidade de vida ou sobrevida [47].

Em idosos também não há estudos mostrando a eficácia dessa abordagem neuroprotetora. Assim, o tratamento é restrito à adequada instituição da TARV, que pode apresentar um efeito neuroprotetor em idosos, alterando a relação entre envelhecimento e DAH [48].

1.8. CONSIDERAÇÕES

A demência associada ao HIV é uma entidade clínica comum, que tem mantido sua prevalência estável apesar do advento da TARV. Com o rápido envelhecimento da população acometida pelo HIV, uma população de maior risco está surgindo. Além disso, mudanças no quadro clínico da DAH fazem com que ela possa confundir-se com doenças associadas a outras morbidades decorrentes do envelhecimento, tornando necessários mecanismos para maior acurácia diagnóstica e desenvolvimento de intervenções para a prevenção e tratamento mais adequados.

1.9. REFERÊNCIAS

1. UNAIDS: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. AIDS Epidemic Update. Acessado em http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_en.pdf em 05 de Outubro de 2008.
2. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005;4:543-55.
3. Brew BJ. AIDS Dementia Complex. *Neurol Clin* 1999;17(4):861-81.
4. Moroni M, Antinori S. HIV and direct damage of organs: disease spectrum before and during the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS* 2003;17(suppl 1):S51-S64.
5. Staprans S, Marlowe N, Glidden D, Novakovic-Agopian T, Grant RM, Heyes M, *et al.* Time course of cerebrospinal fluid responses to antiretroviral therapy: evidence for variable compartmentalization of infection. *AIDS* 1999;13:1051-61.
6. Boissé L, Gill MJ, Power C. HIV infection of the Central Nervous System: Clinical Features and Neuropathogenesis. *Neurol Clin* 2008;26:799-819.
7. Thompson AW, Pieper AA, Treisman GJ. Dementia and delirium in HIV-infected patients. In: UpToDate, Rose BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2008.
8. McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, Miller em, Cohen BA, Becker JT, *et al.* Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 1993;43(11):2245-52.
9. Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology* 1991;41:778-85.
10. Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW, Singer EJ, Collier AC, Richman DD, *et al.* Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo controlled trial. AIDS Clinical Trials Group. *Ann Neurol* 1993;33(4):343-9.
11. Price RW, Yiannoutsos CT, Clifford DB, Zaboriski L, Tselis A, Sidtis JJ, *et al.* Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral therapy. *AIDS* 1999;13(13):1677-85.
12. Dore GJ, McDonald A, Yueming L, Kaldor JM, Brew BJ. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17(10):1539-45.
13. Luther VP, Wilkin AM. HIV Infection in Older Adults. *Clin Geriatr Med* 2007;23:567-583.

14. Valcour V, Paul R. HIV Infection and Dementia in Older Adults. *Clin Infect Dis* 2006;42:1449-54.
15. Bayer R, Fairchild AL. Changing the Paradigm for HIV Testing – The End of Exceptionalism. *N Engl J Med* 2006;355(7):647-9.
16. Senior K. Growing old with HIV. *Lancet Infect Dis* 2005;5(12):739.
17. Martin CP, Fain MJ, Klotz SA. The Older HIV-Positive Adult: A Critical Review of the Medical Literature. *Am J Med* 2008;121(12):1032-37.
18. Longo B, Camoni L, Boros S, Suligoi B. Increasing proportion of AIDS diagnoses among older adults in Italy. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22(5):365-71. Abstract.
19. Statement of Senator Gordon H Smith. Aging hearing: HIV over fifty, exploring the new threat. Disponível em: http://aging.senate.gov/hearing_detail.cfm?id=270655&. Acessado em 8 de Janeiro de 2009.
20. Lacerda HR, Kitner D. Mortality of the elderly is still exceedingly high at diagnosis of AIDS despite favourable outcomes after highly active antiretroviral therapy in Recife, Brazil. *Int J STD AIDS* 2008;19(7):450-4.
21. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, Le Bras P, Gasnault J, Enel P, *et al*. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004;18:2029-38.
22. Janssen RS, Nwanyanwu OC, Selik RM, Stehr-Green JK. Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. *Neurology* 1992;42(8):1472-6. Abstract.
23. Becker JT, Lopez OL, Dew MA, Aizenstein HJ. Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS* 2004;18(suppl 1):S11-S18.
24. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, *et al*. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology* 2004;63:822-7.
25. Cherner M, Ellis RJ, Lazzaretto D, Young C, Mindt MR, Atkinson JH, *et al*. Effects of HIV-1 infection and aging on neurobehavioral functioning: preliminar findings. *AIDS* 2004;18(suppl 1):S27-S34.
26. Brew BJ. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 2004;18(suppl 1):S75-8.

27. Valcour VG, Sacktor NC, Paul RH, Watters MR, Selnes OA, Shiramizu BT, *et al.* Insulin resistance is associated with cognition among HIV-1 infected patients: the Hawaii Aging With HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(4):405-10.
28. Valcour VG, Shikuma CM, Shiramizu BT, Williams AE, Watters MR, Poff PW, *et al.* Diabetes, insulin resistance, and dementia among HIV-1 infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(1):31-6.
29. Stoff DM. Mental health research in HIV/AIDS and aging: problems and prospects. *AIDS* 2004;18(suppl 1):S3-S10.
30. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes OA, *et al.* Age, apolipoprotein E4, and the risk of HIV dementia: the Hawaii Aging with HIV cohort. *J Neuroimmunol* 2004;157:197-202. Abstract.
31. Sacktor N, Skolasky R, Selner OA, Watters M, Poff P, Shiramizu B, *et al.* Neuropsychological test profile differences between young and old human immunodeficiency virus-positive individuals. *J Neurovirol* 2007;13(3):203-9.
32. Brew BJ. HAD and the need for new trial design methodology. *AIDS* 2007;21:1965-6.
33. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolaski RL, Selnes OA, Musisi S, *et al.* The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening for HIV dementia. *AIDS* 2005;19:1367-74.
34. Berger JR, Brew B. An international screening tool for HIV dementia. *AIDS* 2005;19:2165-6.
35. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, *et al.* Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69:1789-99.
36. Cherner M, Cysique L, Heaton RK, Marcotte TD, Ellis RJ, Masliah E, *et al.* Neuropathologic confirmation of definitional criteria for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol* 2007;13:23-8.
37. Aronow HA, Weston AJ, Pezeshki BB, Lazarus TS. Effects of coinfection with HIV and hepatitis C virus on the nervous system. *AIDS Read* 2008;18(1):43-8.
38. Enting RH, Hoetelmans MW, Lange JMA, Burger DM, Beijnen JH, Portegies P. Antiretroviral drugs and the central nervous system. *AIDS* 1998;12:1941-55.
39. Ferrando S, van Gorp W, McElhiney M, Goggin K, Sewell M, Rabkin J. Highly active antiretroviral treatment in HIV infection: benefits for neuropsychological function. *AIDS* 1998;12:F65-F70.

40. Sacktor N, Tarwater PM, Skolasky RL, McArthur JC, Selnes OA, Becker J, *et al.* CSF antiretroviral drug penetrance and the treatment of HIV-associated psychomotor slowing. *Neurology* 2001;57(3):542-4.
41. Cysique LAJ, Maruff P, Brew BJ. Antiretroviral Therapy in HIV Infection: Are Neurologically Active Drugs Important? *Arch Neurol* 2004;61:1699-704.
42. Marra CM, Lockhart MS, Zunt JR, Perrin M, Coombs RW, Collier AC. Changes in CSF and plasma HIV-1 RNA and cognition after starting potent antiretroviral therapy. *Neurology* 2003;60:1388-90.
43. Cunningham PH, Smith DG, Satchell C, Cooper DA, Brew B. Evidence for independent development of resistance to HIV-1 reverse transcriptase inhibitors in the cerebrospinal fluid. *AIDS* 2000;14:1949-54.
44. Stingele K, Haas J, Zimmermann T, Stingele R, Husch-Muller C, Freitag M, *et al.* Independent HIV replication in paired CSF and blood viral isolates during antiretroviral therapy. *Neurology* 2001;56:355-61.
45. Schifitto G, Zhang J, Evans SR, Sacktor N, Simpson D, Millar LL, *et al.* A multicenter trial of selegiline transdermal system for HIV-associated cognitive impairment. *Neurology* 2007;69:1314-21.
46. Schifitto G, Navia BA, Yiannoutsos CT, Marra CM, Chang L, Ernst T, *et al.* Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS* 2007;21:1877-86.
47. Uthman OA, Abdulmalik JO. Adjunctive therapies for AIDS dementia complex. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006496. DOI:10.1002/14651858.CD006496.pub2.
48. Larussa D, Lorenzini P, Cingolani A, Bossolasco S, Grisetti S, Bongiovanni M, *et al.* Highly active antiretroviral therapy reduces the age-associated risk of dementia in a cohort of older HIV-1 infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22(5):386-92.

2. TÍTULO

Freqüência e fatores de risco para demência e depressão em idosos infectados pelo HIV no nordeste do Brasil

Autores:

Sérgio Murilo Maciel Fernandes Filho¹

Heloísa Ramos Lacerda^{1,2}

1-Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco

2-Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco

RESUMO

Objetivos: Com a introdução da terapia antiretroviral e envelhecimento da população infectada pelo HIV, espera-se um aumento do número de casos de demência associado ao vírus. O presente estudo objetiva descrever a frequência e fatores de risco para déficit cognitivo, demência e sintomas depressivos em uma população de idosos portadores do HIV em assistência ambulatorial.

Desenho: O estudo consistiu de análise seccional de pacientes com idade maior ou igual a 50 anos infectados com o HIV, realizado em dois serviços ambulatoriais na cidade do Recife, Brasil de Março a Novembro de 2008.

Métodos: Pacientes selecionados foram submetidos à avaliação cognitiva através do Mini Exame do Estado Mental e da Escala Internacional de Demência do HIV, com utilização de grupo controle externo para dados normativos. Foram também submetidos à avaliação funcional e de depressão, além de variáveis biológicas, clínicas e laboratoriais. Quanto à cognição foram classificados como normais, demenciados e com déficit cognitivo; quanto ao humor foram classificados como deprimidos ou não.

Resultados: De 52 pacientes avaliados houve uma frequência de déficit cognitivo de 36,5% e de 13,5% para demência. Não foram identificados fatores de risco entre as variáveis analisadas. Dos 19 pacientes com déficit cognitivo, 14 (73,7%) apresentavam déficit cortical. A frequência de sintomas depressivos encontrados foi de 34,6%. O sexo feminino foi identificado como fator de risco para depressão ($p=0,018$) e os pacientes com sintomas depressivos apresentavam mais limitação funcional que aqueles sem sintomas (66,7% e 14,7%, $p<0,001$).

Conclusão: Pacientes infectados pelo HIV com 50 ou mais anos tem alta frequência de déficit cognitivo e de sintomas depressivos.

PALAVRAS-CHAVE:

Demência associada ao HIV; Complexo de demência da aids; depressão; idosos; HIV; Brasil

ABSTRACT

Objectives: With the introduction of the antiretroviral therapy and aging of the HIV infected population, an increase in the number of cases of HIV associated dementia is expected. The present study aims to describe the frequency and risk factors for cognitive impairment, dementia and depressive symptoms in an older HIV-positive population in an outpatient setting.

Design: The study consisted of a seccional analysis of HIV infected patients with 50 or more years old, done in two outpatient services at the city of Recife, Brazil from March to November of 2008.

Methods: Patients selected through the inclusion and exclusion criteria were submitted to cognitive evaluation through the Mini-Mental State Examination and the International HIV Dementia Scale, using an external control group for normative data. Submitted to functional and depression evaluation either, besides biologic, clinical and laboratory variables. About cognition they were classified as normal, dementia or cognitive impairment; about mood were classified as depressive or not.

Results: From 52 patients evaluated there were a frequency of cognitive impairment of 36.5% and of 13.5% for dementia. Between analyzed variables no risk factors were identified. From the 19 patients with cognitive impairment, 14 (73.7%) presented a cortical deficit. The frequency of depressive symptoms found was of 34.6%. Female sex was identified as a risk factor for depression ($p=0,018$) and the patients with depressive symptoms had more functional impairment than those without (66.7% and 14.7%, $p<0,001$).

Conclusion: HIV-positive patients with 50 or more years old have a high frequency of cognitive impairment and depressive symptoms.

KEYWORDS:

HIV dementia; AIDS dementia complex; depression; older; HIV; Brazil

2.1. INTRODUÇÃO

Após a introdução da terapia antiretroviral o aumento do número de pessoas convivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) como uma doença crônica tem elevado o número de idosos portadores do vírus, o que é acentuado por padrões de comportamento de risco mais comuns quando comparados a idosos no passado [1]. Devido à curva de distribuição demográfica do HIV em forma de sino, em que o pico de idade se encontra em torno de 35 a 44 anos, é proposto pelo *Centers for Disease Control (CDC)* dos Estados Unidos que sejam considerados idosos com HIV aqueles pacientes portadores do vírus maiores de 50 anos [2]. Estima-se, por exemplo, que 50% dos casos de aids nos Estados Unidos em 2015 estarão nessa faixa etária [3].

Além disso, com a instituição do tratamento, a prevalência de infecções oportunistas tem caído acentuadamente, não se podendo dizer o mesmo da demência associada ao HIV, que apesar da queda de incidência, tem mantido prevalência estável [4,5]. Essa prevalência é bastante variável de acordo com os critérios diagnósticos e população avaliada, podendo variar de 7 a 90% [6].

Esses dois fatores somam-se ao impacto do déficit cognitivo no indivíduo acometido, resultando em maior dificuldade no trabalho e atividades diárias [7], assim como baixa adesão ao uso da medicação antiretroviral [8], principal fator de risco para a resistência do HIV [9]. Outra importante e frequente morbidade neurocomportamental, a depressão, também tem influência na menor adesão medicamentosa e cuidados com a própria saúde dos pacientes portadores do HIV [10].

Assim, esse estudo se propõe a estimar a frequência de déficit cognitivo e demência associados ao HIV, além de sintomas depressivos, avaliando fatores de risco por análise

retrospectiva, em um população de idosos (com idade maior ou igual a 50 anos) atendidos em serviços ambulatoriais de referência.

2.2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.2.1. População do Estudo

Foram selecionados pacientes em acompanhamento ambulatorial em duas unidades de referência para assistência ao HIV na cidade do Recife: Hospital Correa Picanço (HCP) e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), no período de Março de 2008 a Novembro de 2008, avaliando-se aqueles portadores de infecção pelo HIV-1 conforme prontuário e com idade maior ou igual a 50 anos. Na tentativa de diminuir os fatores de confusão, foram excluídos aqueles que apresentassem quaisquer dos achados a seguir: história de internamento hospitalar nos últimos 3 meses; presença de déficit neurológico focal; história de febre (temperatura maior ou igual a 37,8°C) nos últimos 7 dias; história atual ou pregressa de infecção do sistema nervoso central; história atual ou pregressa de distúrbio psiquiátrico.

Foram avaliados ainda pacientes em ambulatório de clínica geral do HC-UFPE com a finalidade de gerar valores normativos para a avaliação cognitiva.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE e foi obtido termo de consentimento livre e esclarecido de todos os pacientes em estudo.

2.2.2. Desenho do Estudo

Foi realizada uma análise seccional dos pacientes em acompanhamento ambulatorial no HCP e HC-UFPE. Pacientes portadores do HIV-1 e com idade maior ou igual a 50 anos e que apresentassem última consulta no ano da realização da avaliação eram procurados no dia de sua consulta ambulatorial, sendo entrevistados pelo médico pesquisador (SMMFF). Os pacientes eram avaliados de acordo com o *status* cognitivo e outras variáveis de análise durante entrevista realizada antes da consulta ambulatorial.

2.2.3. Determinação de Demência

Cada paciente soropositivo para o HIV, depois de selecionado de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, tornava-se apto à avaliação cognitiva. Essa, na tentativa de uma maior reprodutibilidade posterior, era realizada de acordo com as modificações propostas pelo *HIV Neurobehavioral Research Center* [11] para realidades sem fácil acesso para avaliação neuropsicológica.

Os pacientes eram, então, submetidos à realização de dois testes cognitivos: o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e a Escala Internacional de Demência do HIV (EIDH), sendo a primeira mais sensível para déficits corticais e a segunda para déficits subcorticais. O MEEM foi avaliado de acordo com pontuação validada para população brasileira sendo considerados como portadores de déficit cognitivos aqueles com pontuação menor que 24 se alfabetizados e menor que 20 se analfabetos [12]. Já para a avaliação do EIDH, foram selecionados inicialmente aqueles com pontuação menor que 10,5 [13]. Esse grupo era considerado como portador de déficit cognitivo após a avaliação de cinco domínios, sendo os três do EIDH (velocidade motora, velocidade psicomotora e memória verbal) e dois do

MEEM (memória de registro e atenção). Esses cinco domínios foram avaliados ainda em 30 pacientes do grupo controle externo, estratificados por escolaridade (alfabetizado ou não), todos maiores de 50 anos e submetidos aos mesmos critérios de exclusão do grupo soropositivo para o HIV-1. O grupo selecionado pela pontuação no EIDH era considerado como portador de déficit cognitivo se apresentasse ao menos 1,5 desvio padrão abaixo da média em pelo menos dois dos cinco domínios avaliados de acordo com o grupo normativo externo.

Após a determinação da presença de déficit cognitivo, o paciente era considerado como portador de demência caso apresentasse déficit funcional estabelecido como qualquer déficit na escala de Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVDs) de Lawton.

2.2.4. Variáveis de Análise

A avaliação dos pacientes entrevistados foi ainda complementada por análise de outros dados na entrevista e confirmadas com revisão de prontuário, quando pertinente, como as variáveis biológicas (sexo, faixa etária, raça auto referida), grau de escolaridade (analfabeto, alfabetizado sem ensino superior, alfabetizado com ensino superior completo), avaliação da contagem de linfócitos T CD4 em prontuário (tanto o mais recente como o menor valor histórico da série, ou nadir), uso de terapia antiretroviral (TARV) e uso ou não de esquema neuroativo, sendo assim considerado quando do uso de 3 ou mais drogas com penetração no SNC no esquema, que são: lamivudina, estavudina, zidovudina, efavirenz, nevirapina, indinavir e abacavir, e a presença ou não de depressão com aplicação da escala de depressão geriátrica de 15 perguntas de Yesavage. Para avaliação de depressão foram adotados os pontos de corte de 5/6 para não-deprimidos/deprimidos [14,15]. Entre os

pacientes com sintomas depressivos foi avaliado ainda o uso ou não de esquema com efavirenz, que pode ter efeitos neuropsiquiátricos [16].

2.2.5. Análise Estatística

Foram avaliadas as frequências de déficit cognitivo e de demência, assim como de depressão, nos pacientes entrevistados, de acordo com a proporção de pacientes identificados com esses déficits em relação ao número de pacientes selecionados. Para identificação de fatores de risco foram comparadas as frequências em relação àqueles com ou sem déficit cognitivo e com ou sem humor deprimido dos fatores de risco demográficos, clínicos e laboratoriais. Para análise de variáveis categóricas foram utilizados o Chi-quadrado e o teste exato de Fisher e para as variáveis contínuas foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Utilizou-se o MSOffice Excel versão 2003 para gerenciamento do banco de dados e o SPSS for Windows versão 12.0 para execução dos cálculos estatísticos.

2.3. RESULTADOS

De um total de 206 prontuários selecionados, foram identificados em acompanhamento atual 117 pacientes. Desses, 53 não compareceram às consultas agendadas, sendo assim avaliados 64 dos mesmos. Dos pacientes avaliados, 12 foram excluídos (3 por distúrbio psiquiátrico; 3 por instabilidade clínica sendo um desses por instabilidade clínica e febre e outro por instabilidade clínica e déficit neurológico focal; 1 por déficit neurológico focal e isquemia prévia; e 5 por história de infecção no SNC sendo

3 por neurotoxoplasmose, 1 por neurosífilis e 1 por leucoencefalopatia multifocal progressiva) formando um universo de 52 pacientes. (Figura 1)

Nos 52 pacientes avaliados foi encontrada uma média de idade de 57,63 (\pm 6,17) anos, com um predomínio da faixa etária de 50 a 59 anos (67,3%) em relação àqueles maiores de 60 anos (32,7%). Houve ainda predomínio de indivíduos do sexo masculino (55,8%) e pardos (61,5%) quando comparados a brancos (26,9%) e negros (11,5%). Na avaliação da escolaridade encontramos uma maioria de alfabetizados sem ensino superior (76,9%), havendo ainda 7,7% dos pacientes com ensino superior completo e 15,4% de analfabetos.

A média de tempo de diagnóstico da infecção foi de 4,97 anos (\pm 3,58), com 94,2% dos pacientes em uso de TARV. Dos esquemas em uso 30,8% incluíam 3 ou mais drogas neuroativas. A contagem dos valores mais atuais de linfócitos T CD4 teve valor médio de 458,87 (\pm 259,12) células/ml. O valor médio do nadir de contagem de linfócitos T CD4 foi de 206,06 (\pm 144,55) (Tabela 1).

2.3.1. Avaliação de déficit cognitivo e demência

A frequência de déficit cognitivo foi de 36,5%. Dentre os 52 pacientes avaliados foram identificados 4 pacientes com escore no MEEM menor que o esperado para a escolaridade sem alteração no EIDH, 10 com MEEM menor que o esperado para a escolaridade e EIDH menor ou igual a 10 e 17 com apenas EIDH menor ou igual a 10. Posteriormente foi efetuada a estratificação dos pacientes com EIDH menor ou igual a 10 com pelo menos dois dos cinco domínios avaliados (memória verbal, velocidade motora, velocidade psicomotora, memória de registro e atenção) menor que 1,5 desvio padrão em

relação à média de grupo controle externo. Do total de 10 pacientes com perda no MEEM e EIDH, 3 apresentaram déficit em pelo menos 2 dos cinco domínios selecionados e dos 17 pacientes com perda apenas no EIDH, 5 apresentaram déficit em pelo menos 2 dos domínios selecionados.

Assim, foram identificados um total de 19 pacientes com déficit cognitivo (36,5% do total), com 14 desses apresentando escore menor que o esperado no MEEM. Do total de pacientes selecionados, 13,5% apresentavam além da presença do déficit cognitivo pelo menos alguma dificuldade funcional quando avaliados através da escala de AIVDs de Lawton, sendo assim considerados demenciados.

2.3.2. Avaliação de depressão

Dos pacientes estudados 34,6% (18 pacientes) apresentavam pontuação na Escala de Depressão Geriátrica de 15 perguntas de Yesavage de 6 ou mais pontos, sendo considerados portadores de depressão.

2.3.3. Avaliação de fatores de risco para déficit cognitivo e depressão

Análise univariada não mostrou diferença quando da comparação dos indivíduos com déficit cognitivo em relação àqueles sem déficit quando avaliados de acordo com idade, sexo, escolaridade, uso de terapia antiretroviral, uso de atual de esquema antiretroviral neuroativo, depressão, tempo de infecção, contagem de linfócitos CD4 atual e nadir de contagem de CD4, conforme disposto na Tabela 2. Também não houve diferença

em relação à presença de déficit funcional quando avaliados paciente com ou sem déficit cognitivo (36,8% e 30,3%, $p=0,628$).

O sexo feminino se apresenta como fator de risco para a depressão com frequência de 66,7% entre os deprimidos e 32,4% entre os não deprimidos ($p=0,018$). Não houve diferença em relação à média de idade, escolaridade, tempo de infecção, uso de efavirenz, contagem de linfócitos T CD4 e nadir da contagem de linfócitos T CD4, conforme disposto na tabela 3. O comprometimento funcional foi mais pronunciado nos pacientes com sintomas depressivos, presente em 66,7% daqueles com sintomas e em 14,7% daqueles sem sintomas depressivos ($p<0,001$).

2.4. DISCUSSÃO

O presente estudo determinou uma frequência de 36,5% para déficit cognitivo e 13,5% para demência entre pacientes com infecção pelo HIV/aids com idade maior ou igual a 50 anos, sem fatores de risco específicos para tal, com apresentação principalmente cortical. A depressão, por seu lado, foi encontrada em 34,5 % dos pacientes, tendo o sexo feminino maior risco. O comprometimento da funcionalidade foi significativamente maior entre os deprimidos comparados aos pacientes sem depressão.

Estudos em países desenvolvidos, antes da introdução da TARV mostram prevalência da demência associada ao HIV variando de 7,3 a 15% [17,18,19]. Apesar da introdução da TARV ter melhorado o prognóstico desses pacientes, não tem havido variação na prevalência dessa afecção [20]. Estudos que incluem países em desenvolvimento apresentam prevalências que variam de 11,7% na região da Ásia e Pacífico [21] a 31% na África subsaariana [22].

No Brasil, Oliveira e cols (2006) em estudo com pacientes admitidos para hospitalização em serviço no sudeste do país mostrou prevalência de demência por HIV de 4,6% [23]. Os pacientes avaliados nesse estudo apresentaram um maior grau de imunossupressão à avaliação, tendo média de contagem de linfócitos CD4 de 93,9 (\pm 110,6) células/ml contra 487,87 (\pm 259,12) no presente estudo. Além disso, os pacientes possuíam também uma menor frequência de uso de TARV, com 76,1% contra 94,2% na presente pesquisa. Supomos que a faixa etária dos pacientes avaliados, com média de 35,8 (\pm 0,6) anos no estudo citado comparado a 57,63 (\pm 6,17) anos no presente estudo, além de possíveis diferenças acerca dos critérios diagnósticos utilizados, tenham sido determinantes maiores na diferença de frequência encontrada.

A maior prevalência de demência associada ao HIV-1 em maiores de 50 anos tem sido vista em outras pesquisas. Valcour e cols (2004) mostrou que frequência de demência por HIV aumentou de 13,7% para 25,2% ($p=0,041$) quando comparados pacientes com média de idade 34,9 (\pm 4,74) anos em relação àqueles com média de idade de 55,4 (\pm 4,85) anos [24]. Outro mostrou um aumento de 9% para 23% ($p=0,036$) na frequência quando comparados pacientes portadores de HIV menores e maiores de 50 anos, respectivamente [25].

Ainda, no presente estudo, para caracterização de limitação funcional, e, por conseguinte, de demência, foi utilizada a escala de AIVD de Lawton. Entretanto, identificamos que não houve diferença na presença de limitação funcional em indivíduos com ou sem déficit cognitivo, sendo de 36,8 e 30,3% ($p=0,628$) respectivamente. Isso confirma achados anteriores, em que não houve diferença em relação à limitação funcional através do uso da escala de AIVD, e outras escalas, independente da presença de déficit cognitivo ou da gravidade do mesmo [25,26]. Consenso recente, apesar da indicação de

AIVD como possível escala de avaliação, reconhece a limitação das escalas utilizadas [11]. Isso se justifica pela falta da opinião de uma terceira pessoa, pela dificuldade da percepção do déficit sem o seguimento do paciente, ou ainda pelo fato de que pacientes com maior limitação cognitiva podem não reconhecer seus déficits funcionais. O reconhecimento da classificação como prejuízo cognitivo assintomático, sem repercussão funcional, naqueles pacientes com demência associada ao HIV tem sido proposto como forma de limitar o subdiagnóstico daí advindo [11], assim como nesse estudo, que para análise considerou todos aqueles com déficit cognitivo identificado.

A forma de apresentação clínica do déficit cognitivo também merece atenção. Dos 19 pacientes classificados como apresentando déficit cognitivo, 14 (73,7%) apresentaram pontuação abaixo do esperado no MEEM, assim como 5 dos 7 (71,4%) dentre os demenciados. O MEEM é um teste com maior sensibilidade para acometimentos corticais, não sendo os domínios por ele avaliados classicamente acometidos pela demência associada ao HIV [13], exceto em estágios mais avançados [27]. Esses dados corroboram a tendência que se tem sugerido após o advento da TARV, que a demência associada ao HIV tem tido apresentação cada vez mais cortical [3], acometimento esse que é detectado pelo MEEM. Essa mudança na apresentação clínica já era sugerida por estudos de tomografia com emissão de positrons (PET), havendo alterações mais relevantes no lobo mesial temporal atualmente, em detrimento ao hipermetabolismo mais proeminente nos gânglios da base da era pré-TARV, e menor sensibilidade de marcadores como beta-2-microglobulina e HIV-RNA no LCR [27].

Fatores de risco não foram identificados através da comparação naqueles pacientes com e sem déficit cognitivo no presente estudo, o que pode ter sido influenciado pelo número de pacientes avaliados. Apesar de alguns fatores de risco serem classicamente

descritos como sexo feminino, idade e contagem de linfócitos T CD4 [4,28], estudo prévio aponta que dentro do subgrupo de pacientes maiores de 50 anos, contagem de CD4, nadir da contagem de linfócitos T CD4, duração da infecção, assim como idade dentro do subgrupo, não mostraram influência na frequência da demência por HIV [23].

Na avaliação de depressão foi encontrada uma frequência de 34,62% dentre os avaliados. Apesar da versão brasileira da Escala de Depressão Geriátrica de 15 perguntas de Yesavage ter adequada correlação com o diagnóstico de depressão maior através do *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders-IV* (DSM-IV) com sensibilidade que varia de 81 a 90,9% e especificidade de 64,5 a 71% [14,15], é, assim como outras escalas utilizadas, mais um diagnóstico de sintomas depressivos servindo principalmente como teste de triagem. Outros estudos com avaliação de sintomas depressivos mostram frequências que variam de 30 a 60% [29].

Identificamos como fator de risco para sintomas depressivo o sexo feminino, com o dobro de frequência entre os deprimidos ($p=0,018$). Ainda, limitação maior na funcionalidade foi observada entre aqueles com sintomas depressivos, aumentando de uma frequência de 14,7% de ao menos uma limitação nas AIVD naqueles com escala de Yesavage até 5 pontos para 66,7% naqueles com pontuação maior ou igual a 6 ($p<0,001$).

Esse estudo, entretanto, apresentou algumas limitações. Avaliações de neuroimagem e de estudo do líquido céfalo-raquidiano (LCR), que são usualmente propostos para exclusão de possíveis outros diagnósticos diferenciais como infecções e neoplasias [6], não foram realizadas nessa pesquisa. Os critérios de exclusão utilizados tiveram como objetivo minimizar esses possíveis fatores de confusão. Ainda, já desde o consenso original da *American Academy of Neurology* [30] a presença de outras morbidades neurológicas não invalida o diagnóstico de demência por HIV, e a presença ou

não avaliação de tais morbidades torna o diagnóstico “possível” em detrimento a “provável”. Estudo com avaliação de fatores de confusão identificou que até 70% dos pacientes com déficit cognitivo tinha algum modificador do status diagnóstico para “possível” [24].

Outra limitação do estudo foi o pequeno grupo controle externo utilizado para normatização dos testes realizados. No entanto, a etnia e grau de escolaridade, dentre outros fatores, influenciam na realização de testes neurocognitivos nas populações estudadas [11], sendo preferível essa amostra utilizada à comparação com dados normativos de populações de países desenvolvidos. Limitação presente ainda no fato de que os pacientes no grupo controle externo não foram testados para o HIV-1. A baixa prevalência esperada em maiores de 50 anos (0,2%) de acordo com estudos em população semelhante maior de 50 anos [31] limita o impacto da falta de testagem.

O grande número de perdas dentre os pacientes procurados para avaliação pelo estudo também foi um fator limitante. A assistência ao paciente com HIV/aids no Brasil tem evoluído bastante no que se refere à disponibilidade de terapia antiretroviral, no entanto, é falha ainda no que consta à disponibilidade e organização das consultas, assim como um melhor controle dos pacientes faltosos [32]. Pacientes idosos em assistência tem ainda maior limitação [33], o que pode ter ajudado ao grande número de perdas, influenciando principalmente na comparação entre grupos de pacientes avaliados.

Esse estudo tem grande importância devido à utilização dos novos critérios propostos para o diagnóstico da demência associada ao HIV em populações com acesso limitado a testes neuropsicológicos [11]. A utilização do mini-exame do estado mental, com validação e estratificação de acordo com escolaridade no Brasil, associado à nova Escala Internacional de Demência por HIV, de simples execução e uso tanto em países

desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento [13], permite a reprodutibilidade desse estudo de forma fácil em outros serviços, permitindo ainda comparação ao longo do tempo, estando de acordo com os mais recentes consensos de pesquisa [11]. Ainda, pode haver maior possibilidade de avaliação diagnóstica nos países em desenvolvimento, que são aqueles que concentram o maior contingente de pacientes infectados e, logo, sob risco para demência [34].

No presente estudo foi identificado, assim, uma alta frequência tanto de déficit cognitivo como de sintomas depressivos na amostra estudada. Os pacientes com déficit cognitivo apresentavam prejuízo em teste de avaliação cortical na maioria dos casos, e aqueles com déficit não tinham mais limitação funcional que aqueles sem déficit, de acordo com a escala utilizada. Enquanto isso, aqueles com sintomas depressivos apresentavam mais frequentemente repercussão funcional, sendo o sexo feminino identificado como fator de risco para a presença de depressão. Estudos mais amplos e de seguimento, assim como novas escalas para avaliação funcional são necessários para um adequado conhecimento da doença e sua morbidade.

2.5. REFERÊNCIAS

1. Valcour VG, Shikuma CM, Watters MR, Sacktor NC. Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive individuals: prevalence and potential mechanisms. *AIDS* 2004;18(suppl 1):S79-S86.
2. Luther VP, Wilkin AM. HIV Infection in Older Adults. *Clin Geriatr Med* 2007;23:567-83.
3. Valcour V, Paul R. HIV Infection and Dementia in Older Adults. *Clin Infect Dis* 2006;42:1449-54.
4. Wong MH, Robertson K, Nakasujja N, Skolasky R, Musisi S, Katabira E *et al.* Frequency and risk factors for HIV dementia in an HIV clinic in sub-Saharan Africa. *Neurology* 2007;68:350-355.
5. Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1249-1253.
6. Brew BJ. AIDS Dementia Complex. *Neurol Clin* 1999;17(4):861-81.
7. Albert SM, Marder K, Dooneief G, Bell K, Sano M, Todak G, *et al.* Neuropsychologic impairment in early HIV infection. A risk for work disability. *Arch Neurol* 1995;52:525-30.
8. Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula RS, Lam MN, Stefaniak M. Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology* 2002;59:1944-50.
9. Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:386-95.
10. Berg CJ, Michelson SE, Safren SA. Behavioral Aspects of HIV Care: Adherence, Depression, Substance Use, and HIV-Transmission Behaviors. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:181-200.
11. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, *et al.* Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69:1789-99.
12. Almeida OP. The mini-mental state examination and the diagnosis of dementia in Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56(3-B):605-12.

13. Sacktor NC, Wong N, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, *et al.* The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening for HIV dementia. *AIDS* 2005;68:1481-7.
14. Almeida OP, Almeida SA. Reliability of the Brazilian version of the geriatric depression scale (GDS) short form. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57(2-B):421-6.
15. Paradelo EMP, Lourenço RA, Veras RP. Validation of geriatric depression scale in a general outpatient clinic. *Rev Saúde Pública* 2005;39(6):918-23.
16. Lochet P, Peyrière H, Lotthé A, Mauboussin JM, Delmas B, Reynes J. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003;4(1):62-6.
17. Portegies P, Enting RH, de Gans J, Algra PR, Derix MM, Lange JM *et al.* Presentation and course of AIDS dementia complex : 10 years of follow-up in Amsterdam, The Netherlands. *AIDS* 1993;7(5):669-75. Abstract.
18. Janssen RS, Nwanyanwu OC, Selik RM, Stehr-Green JK. Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. *Neurology* 1992;42(8):1472-6. Abstract.
19. McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, Miller EN, Cohen BA, Becker JT *et al.* Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 1993;43(11):2245-52. Abstract.
20. Dore GJ, McDonald A, Yueming L, Kaldor JM, Brew BJ. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17(10):1539-45.
21. Wright E, Brew B, Arayawichanont A, Robertson K, Samintharapanya K, Kongsangdao S *et al.* Neurologic disorders are prevalent in HIV-positive outpatients in the Asia-Pacific region. *Neurology* 2008;71:50-56.
22. Wong MH, Robertson K, Nakasujja N, Skolasky R, Musisi S, Katabira E, *et al.* Frequency and risk factors for HIV dementia in an HIV clinic in sub-Saharan Africa. *Neurology* 2007;68:350-5.
23. Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Guimarães MDC, Corrêa-Oliveira R. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006;39(2):146-51.
24. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O *et al.* Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: The Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology* 2004;63:822-7.

25. Becker JT, Lopez OL, Dew MA, Aizenstein HJ. Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS* 2004;18(suppl 1):S11-S18.
26. Schiffito G, Kieburtz K, McDermott MP, McArthur J, Marder K, Sacktor N, *et al.* Clinical trials in HIV-associated cognitive impairment: Cognitive and functional outcomes. *Neurology* 2001;56(3):415-8.
27. Brew BJ. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 2004;18(suppl 1):S75-S78.
28. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005;4:543-55.
29. Rabkin JG, Elhiney MC, Ferrando SJ. Mood and substance abuse disorders in older adults with HIV/AIDS: methodological issues and preliminary evidence. *AIDS* 2004;18(suppl 1):S43-S48.
30. Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology* 1991;41:778-85.
31. Feitoza AR, Souza AR, Araújo MFM. The magnitude of the infection for the HIV-AIDS in greater of 50 years in the city of Fortaleza-CE. *DST – J Bras Doenças Sex Transm* 2004;16(4):32-7.
32. Melchior R, Nemes MIB, Basso CR, Castanheira ERL, Alves MTSB, Buchalla CM *et al.* Evaluation of the organizational structure of HIV/AIDS outpatient care in Brazil. *Rev Saúde Pública* 2006;40(1):143-51.
33. Martin CP, Fain MJ, Klotz AS. The Older HIV-Positive Adult: A Critical Review of the Medical Literature. *Am J Med* 2008;121(12):1032-37.
34. Berger JR, Brew B. An international screening tool for HIV dementia. *AIDS* 2005;19:2165-66.

2.6. FIGURAS

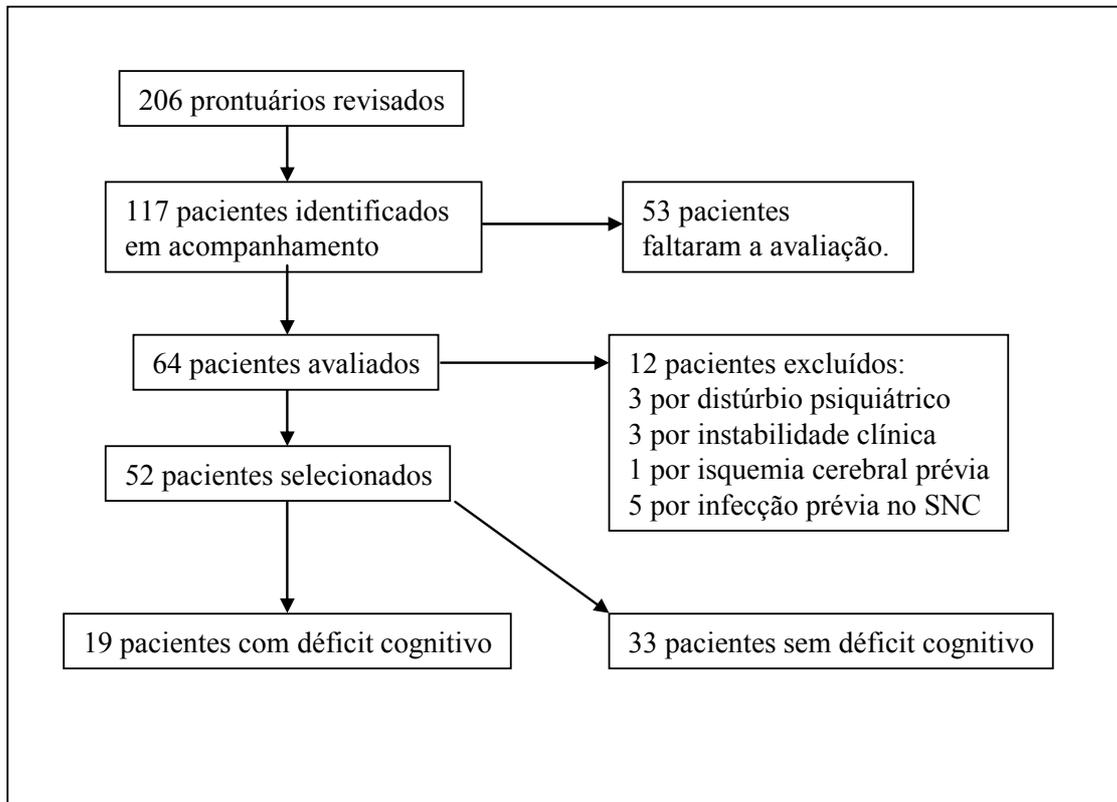


Figura 1. Seleção, avaliação e classificação quanto ao déficit cognitivo dos pacientes com idade maior ou igual a 50 anos portadores do HIV em estudo.

2.7. TABELAS

Tabela 1. Características biológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com infecção pelo HIV/aids com idade maior ou igual a 50 anos.

	Sujeitos
Número (%)	52 (100)
Biológicas	
▪ Sexo masculino (%)	29 (55,8%)
▪ Idade em anos (média \pm DP)	57,63 \pm 6,17
▪ Escolaridade	
▪▪ Analfabetos (%)	8 (15,4%)
▪▪ Alfabetizados sem ensino superior (%)	40 (76,9%)
▪▪ Alfabetizados com ensino superior (%)	4 (7,7%)
▪ Raça	
▪▪ Brancos (%)	14 (26,9%)
▪▪ Negros (%)	6 (11,5%)
▪▪ Pardos (%)	32 (61,5%)
Clínicos	
▪ Uso de TARV (%)	49 (94,2%)
▪ Uso de TARV neuroativo (%)	16 (30,8%)
▪ Depressão (%)	18 (34,6%)
▪ Tempo do diagnóstico da infecção em anos (média \pm DP)	4,97 (3,58)
Laboratoriais	
▪ CD4 atual (média \pm DP)	458,87 \pm 259,12
▪ Nadir de CD4 (média \pm DP)	206,06 \pm 144,55

DP = Desvio padrão; TARV = terapia antiretroviral; CD4 = linfócitos T CD4 em células/ml.

Tabela 2. Comparação das características biológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com idade maior ou igual a 50 anos, com infecção pelo HIV/aids, entre pacientes com déficit cognitivo presente ou ausente.

	Avaliação cognitiva		<i>p</i>
	Sem deficit	Com déficit	
Número (%)	33 (63,5%)	19 (36,5%)	
Biológicos			
▪ Idade em anos (média ± DP)	58,36 ± 6,69	56,37 ± 5,05	0,266
▪ Sexo feminino, total (%)	13/33 (39,4%)	10/19 (52,6%)	0,355
▪ Escolaridade			0,602
▪▪ Analfabeto (%)	4/33 (12,1%)	4/19 (21,1%)	
▪▪ Alfabetizado sem ensino superior (%)	26/33 (78,8%)	14/19 (73,7%)	
▪▪ Alfabetizado com ensino superior (%)	3/33 (9,1%)	1/19 (5,3%)	
Clínicos			
▪ Uso de TARV	32/33 (97,0%)	17/19 (89,5%)	0,546
▪ Uso de TARV neuroativo *	13/32 (40,6%)	3/17 (17,6%)	0,103
▪ Depressão	11/33 (33,3%)	7/19 (36,8%)	0,798
▪ Tempo de diagnóstico em anos (média ± DP)	4,97 ± 3,07	4,97 ± 4,44	0,997
▪ Limitação em ao menos 1 AIVD (%)	10/33 (30,3%)	7/19 (36,8%)	0,628
Laboratoriais			
▪ CD4 atual (média ± DP)	472,45 ± 245,97	435,26 ± 285,93	0,623
▪ Nadir de CD4 (média ± DP)	215,52 ± 196,00	189,63 ± 145,26	0,539

DP = desvio padrão; AIVD = Atividades Instrumentais de Vida Diária; VART = terapia antiretroviral; * base de cálculo de 49 pacientes usuários de TARV; CD4 = linfócitos T CD4 em células/ml.

Tabela 3. Comparação das características biológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com idade maior ou igual a 50 anos, com infecção pelo HIV/aids, entre pacientes com sintomas depressivos presentes ou ausentes

	Sintomas depressivos		<i>p</i>
	Ausência	Presença	
Número (%)	34 (65,4%)	18 (34,6%)	
Biológicos			
▪ Idade em anos (média ± DP)	58,41 ± 5,02	56,17 ± 7,86	0,305
▪ Sexo feminino (%)	11/34 (32,4%)	12/18 (66,7%)	0,018
▪ Analfabetos (%)	5/34	3/18	0,574
Clínicos			
▪ Uso de TARV (%)	32/34 (94,1%)	17/18 (94,4%)	0,728
▪ Uso de Efavirenz (%)	8/34 (23,5%)	8/18 (44,4%)	0,120
▪ Tempo em anos de diagnóstico em anos (média ± DP)	4,93 ± 3,85	5,06 ± 7,86	0,902
▪ Limitação em ao menos 1 AIVD (%)	5/34 (14,7%)	12/18 (66,7%)	<0,001
Laboratoriais			
▪ CD4 atual (média ± DP)	442,76 ± 256,83	489,28 ± 268,12	0,543
▪ Nadir de CD4 (média ± DP)	185,32 ± 137,47	245,22 ± 153,36	0,157

DP = desvio padrão; AIVD = Atividades Instrumentais de Vida Diária; TARV = Terapia antiretroviral; CD4 = linfócitos T CD4 em células/ml.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Idosos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem alta frequência de déficit cognitivo, com ou sem demência, e de sintomas depressivos. O déficit cognitivo apresentado pela população de infectados pelo HIV com idade maior ou igual a 50 anos parece ter características clínicas cada vez mais semelhantes com outros déficits corticais após a introdução da terapia antiretroviral, tornando a demência associada ao HIV (DAH) com apresentação similar a outras demências mais comuns como a demência de Alzheimer, por exemplo.

Apesar de alguns fatores de risco para o desenvolvimento da DAH serem propostos como valores baixos de contagem de linfócitos T CD4 ao longo da infecção ou a presença de HIV-RNA no líquido céfalo-raquidiano, os estudos ainda são controversos para adequada aplicação na prática clínica. Podemos dizer o mesmo da terapia antiretroviral, no qual estudos ainda são discordantes acerca da influência daquelas medicações que atravessam a barreira hemato-encefálica.

Estudos realizados de acordo com os consensos de pesquisa para distúrbios cognitivos associados ao HIV, especialmente o mais recente, são importantes tanto para adequada adaptação às realidades em que o paciente portador do vírus se encontra, como para um maior possibilidade de comparação e uniformização dos resultados.

Os estudos aqui apresentados mostram o quão comum são os distúrbios cognitivos e neurocomportamentais associados ao HIV e reforçam a necessidade de estudos mais abrangentes que possam identificar a presença ou não de fatores de risco, em especial aqueles potencialmente tratáveis ou passíveis de intervenção. Em paralelo, a pesquisa de

tratamentos adequados é fundamental, visto que são morbidades que levam à incapacidade e se tornarão cada vez mais comuns com o envelhecimento populacional em curso.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: *Envelhecimento e Comprometimento Neurocomportamental na Infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana.*

Pesquisador Responsável: Sérgio Murilo Maciel Fernandes Filho

Endereço: Rua Belarmino Carneiro, 274 – Madalena – Recife PE

Telefone para contato (inclusive a cobrar): 81 99256727

O senhor(a) está sendo convidado(a) a participar dessa pesquisa que tem como finalidade identificar e descrever a presença ou não de dificuldade em adquirir novos conhecimentos, assim como de alterações de comportamento, em pacientes maiores de 50 anos infectados ou não pelo vírus da imunodeficiência humana. Os avanços na área de saúde ocorrem através desses estudos e por isso sua participação é importante.

Ao participar desse estudo o(a) senhor(a) permitirá que apliquemos testes e questionários para avaliação destas dificuldades, sendo aplicados testes já conhecidos com a duração total da entrevista ficando em torno de 15 a 20 minutos. Serão ainda avaliados dados acerca de infecção, se for o caso, assim como dos medicamentos em uso.

Em alguns pacientes, naqueles com importante acometimento na capacidade de adquirir novos conhecimentos, poderão ser solicitados exames para avaliação do líquido presente na coluna vertebral (também chamado líquido céfalo-raquidiano) e/ou exames de imagem do cérebro (como tomografia ou ressonância).

O(a) senhor(a) tem a liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo para seu acompanhamento. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa ao entrevistador/pesquisador ou através do telefone de contato do pesquisador do projeto.

As informações obtidas nesse estudo podem não trazer benefício imediato para o(a) senhor(a), mas fazem parte de descobertas que podem, no futuro, indicar a melhor abordagem para o diagnóstico e/ou tratamento para os problemas em questão, beneficiando a você ou outros em situação semelhante. Se o(a) senhor(a) for selecionado para exame de retirada de líquido da coluna ou imagem do cérebro pode ter diagnosticado uma doença infecciosa, ou mesmo neoplásica, não antes imaginada e ter, assim, acesso ao tratamento. O(a) senhor(a) pode se sentir constrangido durante a aplicação do questionário, estando o entrevistador aberto a solucionar as dúvidas que surgirem. Nos pacientes que forem solicitados exames, outros riscos têm de ser explicados. Quanto à coleta de líquido da coluna, é um procedimento relativamente seguro, porém algumas complicações podem acontecer como dor no local da punção, infecção, sangramento, dormência ou dor nos membros, ou ainda dor de cabeça pós-punção. Os pacientes submetidos a exames de imagem do cérebro, além de algum desconforto no momento da realização do exame podem apresentar algumas complicações

incomuns como alergia e acometimento renal reversível. Em caso de surgimento de complicações, será feito o atendimento no serviço inicial da realização do exame, com encaminhamento a outras unidades, de acordo com a disposição do SUS, de acordo com a necessidade. Os procedimentos adotados nessa pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme resolução n.196/06 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos utilizados oferece risco à sua dignidade.

Todas as informações coletadas nesse estudo são estritamente confidenciais. Somente os pesquisadores e a orientadora terão conhecimento dos dados. Seu nome também não aparecerá em qualquer momento da divulgação do estudo, sendo identificado por um número. O(a) senhor(a) não receberá qualquer valor em dinheiro e as despesas para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade.

Após esses esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar dessa pesquisa. Portanto preencha, por favor, o item que segue:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e para qual procedimento serei submetido. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu atendimento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas acerca do desenvolvimento da pesquisa e não receberei dinheiro por participar do estudo. Eu concordo em participar do estudo.

Recife, ____ de _____ de 200__

_____, _____
Assinatura do voluntário ou responsável legal Documento de identidade

Assinatura do pesquisador responsável

HCP HC-UFPE Controle externo

Questionário

Ficha No: _____

Nome: _____

Sexo: M F Raça: Branco Negro Pardo Outros

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ Idade em anos completos: _____

Endereço: _____

_____ Cidade: _____ UF: _____

Telefone: (____) _____ Celular: (____) _____

Escolaridade: Analfabeto Alfabetizado Até 4ª série Fundamental completo
 Médio completo Superior completo. Anos de estudo: _____

Tempo de diagnóstico da infecção: _____

CD4 atual: _____ (Data: ____ / ____ / ____)

Carga viral atual: _____ (Data: ____ / ____ / ____)

Nadir do CD4: _____ (Data: ____ / ____ / ____)

Uso de terapia anti-retroviral: Sim Não

Se sim, assinalar quais drogas utilizadas:

Abacavir, efavirenz, indinavir, lamivudina, nevirapina, stavudina, zidovudina.

Outras: _____

Critérios de exclusão:

- História de internamento nos últimos 3 meses;
- História atual ou pregressa de infecção oportunista do Sistema Nervoso Central;
- História atual ou pregressa de uso de neuroléptico (citar “haldol”; “amplictil”; “risperidona”);
- Temperatura igual ou maior a 37,8°C;
- Déficit neurológico focal

RNM/TC LCR

Escala Internacional de Demência do HIV

Registro de memória: Dê quatro palavras para lembrar (cachorro, chapéu, feijão, vermelho) – 1 segundo para dizer cada. Então pergunte ao paciente todas as quatro palavras após você tê-las dito. Repita as palavras se o paciente não lembrar de todas elas imediatamente. Avise ao seu paciente que você o pedirá para lembrar essas palavras algum tempo depois.

1. Velocidade motor: Faça o paciente bater os primeiros dois dedos da mão não-dominante tão amplamente e rapidamente quanto possível.

- 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.

_____ pontos

2. Velocidade psicomotora: Faça o paciente realizar os seguintes movimentos com a mão não-dominante tão rapidamente como possível: 1) Coloque a mão com punho cerrado sobre superfície plana; 2) Coloque a mão plana na superfície com a palma da mão para baixo; 3) Bote a mão perpendicular em uma superfície plana do lado do 5º dígito. Demonstre e faça o paciente fazer por duas vezes para praticar.

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 = inapto para realizar.

_____ pontos

3. Lembrança de memória: Peça ao paciente para lembrar as quatro palavras. Para palavras não lembradas, dê pistas semânticas como segue: animal (cachorro); peça de roupa (chapéu); vegetal (feijão); cor (vermelho).

Dê 1 ponto para cada palavra lembrada espontaneamente;

Dê 0,5 ponto para cada resposta certa após ajuda;

Máximo = 4 pontos.

_____ pontos

Total: _____ pontos.

A soma total é 12 pontos.

Mini-exame do estado mental

1. Orientação temporal - pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)

- . Que dia é hoje?
- . Em que mês estamos?
- . Em que ano estamos?
- . Em que dia da semana estamos?
- . Qual a hora aproximada? (considere a variação de mais ou menos uma hora)

2. Orientação espacial - pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)

- . Em que local nós estamos? (consultório, dormitório, sala . apontando para o chão)
- . Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa).
- . Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima.
- . Em que cidade nós estamos?
- . Em que Estado nós estamos?

3. Memória imediata: Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso, tijolo (dê 1 ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas.

4. Cálculo: subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Considere 1 ponto para cada resultado correto.

Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se autocorrigir.

5. Evocação das palavras: pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir . 1 ponto para cada.

6. Nomeação: peça para o sujeito nomear os objetos mostrados (relógio, caneta) . 1 ponto para cada.

7. Repetição: Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim: *Nem aqui, nem ali, nem lá..*

Considere somente se a repetição for perfeita (1 ponto)

8. Comando: Pegue este papel com a mão direita (1 ponto), dobre-o ao meio (1 ponto) e coloque-o no chão (1 ponto). Total de

3 pontos. Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.

9. Leitura: mostre a frase escrita .FECHE OS OLHOS. e peça para o indivíduo fazer o que está sendo mandado. Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando.

10. Frase: Peça ao indivíduo para escrever uma frase. Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha

começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos (1 ponto).

11. Cópia do desenho: mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos (1 ponto)

Escala de Depressão Geriátrica (Yesavage)

1. Satisfeito(a) com a vida? (não)
2. Interrompeu muitas de suas atividades? (sim)
3. Acha sua vida vazia? (sim)
4. Aborrece-se com frequência? (sim)
5. Sente-se de bem com a vida na maior parte do tempo? (não)
6. Teme que algo ruim lhe aconteça? (sim)
7. Sente-se alegre a maior parte do tempo? (não)
8. Sente-se desamparado(a) com frequência? (sim)
9. Prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas? (sim)
10. Acha que tem mais problemas de memória que outras pessoas? (sim)
11. Acha que é maravilhoso estar vivo(a) agora? (não)
12. Vale a pena viver como vive agora? (não)
13. Sente-se cheio(a) de energia? (não)
14. Acha que sua situação tem solução? (não)
15. Acha que tem muita gente em situação melhor? (sim)

Pontuação: _____

Escala de Atividade Básica de Vida Diária			
Atividade	Independente	Sim	Não
1. Banho	Não recebe ajuda ou recebe ajuda para uma parte do corpo		
2. Vestir-se	Pega as roupas e se veste sem qualquer ajuda, exceto para amarrar os sapatos		
3. Higiene pessoal	Vai ao banheiro, usa o banheiro, veste-se e retorna sem qualquer ajuda (pode usar andador ou bengala)		
4. Transferência	Consegue deitar na cama, sentar na cadeia e levantar sem ajuda (pode usar andador ou bengala)		
5. Continência	Controla completamente urina e fezes		
6. Alimentação	Come sem ajuda (exceto para corta carne ou passar manteiga no pão)		
O escore total é o somatório de respostas “sim”. Total de 6 pontos significa independência para AVD; 4 pontos, dependência parcial; 2 pontos dependência importante.			

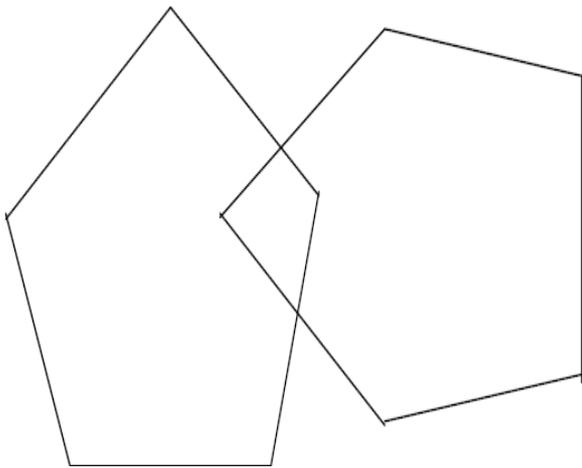
Adaptado de Freitas EV, Berkenbrock I, Machado JCB. Apêndices. In: Freitas EV et al. Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002. p.1140-1154.

Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD) de Lawton		
1. O(a) Sr.(a) consegue usar o telefone?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	3 2 1
2. O(a) Sr.(a) consegue ir a locais distantes, usando algum transporte, sem necessidade de planejamentos especiais?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	3 2 1
3. O(a) Sr.(a) consegue fazer compras?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	3 2 1
4. O(a) Sr.(a) consegue preparar suas próprias refeições?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	3 2 1
5. O(a) Sr.(a) consegue arrumar a casa?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	3 2 1
6. O(a) Sr.(a) consegue fazer os trabalhos manuais domésticos, como pequenos reparos?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	3 2 1
7. O(a) Sr.(a) consegue lavar e passar sua roupa?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	3 2 1
8. O(a) Sr.(a) consegue tomar seus remédios na dose certa e horário correto?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	3 2 1
9. O(a) Sr.(a) consegue cuidar de suas finanças?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	3 2 1
Para cada questão, a primeira resposta significa independência; a segunda, capacidade com ajuda; e a terceira, dependência. A pontuação máxima é de 27 pontos, e o escore tem significado apenas para o paciente individual, servindo como base para comparação evolutiva. As questões 4 a 7 podem ter variações conforme o sexo, podendo ser adaptadas para atividades como subir escadas ou cuidar do jardim.		

Adaptado de Freitas EV, Berkenbrock I, Machado JCB. Apêndices. In: Freitas EV et al. Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002. p.1140-1154.

FECHE OS OLHOS

Escreva uma frase



AIDS

Online Submission and Review System

Author Resources

Guidance for Authors (this page)

[Copyright Transfer \(PDF\)](#)

[Author Checklist \(doc.\)](#)

[FastTrack Guidelines \(.doc\)](#)

[Reprint Ordering](#)

[Permissions Requests](#)

Guidance for Authors on the Preparation and Submission of Manuscripts to AIDS

Note: These instructions comply with those formulated by the International Committee of Medical Journal Editors. For further details, authors should consult the following article: International Committee of Medical Journal Editors. "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" **N Engl J Med** 1997; **336**:309-315. The complete document appears at www.icmje.org.

Scope

AIDS publishes papers reporting original scientific, clinical, epidemiological, and social research which are of a high standard and contribute to the overall knowledge of the field of the acquired immune deficiency syndrome. The Journal publishes Original Papers, Concise Communications, Field Notes, Research Letters, and Correspondence, as well as invited Editorial Reviews, Opinion Pieces, and Editorial Comments. All manuscript submissions to the regular issues and supplements of the journal are peer-reviewed. Papers may be subject to a statistical analysis and for flow cytometry results by a group of experts in the field. Case Reports are not encouraged but may be considered as Correspondence letters.

Field Notes

Articles describing experiences with diagnosing and treating HIV infection and its accompanying opportunistic infections and cancers will be considered for this section of the journal. These contributors should report personal experiences and give insight into the way culture and medical care within a particular part of the world influences the approaches taken for HIV/AIDS. Preference is given to individuals working in developing countries. The length should be no longer than 1500 words and can have up to 4 illustrations. Please indicate this section when submitting the manuscript.

Original papers

Manuscripts should be concise and not be more than 3500 words, with up to five figures or tables. Papers will be returned if they exceed the maximum stated. The word limit refers to the main body of the text and does not include the abstract, references or figure legends.

Concise Communications

Original research findings that do not require a full paper, but are completed studies, may be submitted as Concise Communications. Papers should not exceed 1800 words, and may be accompanied by a maximum of two inserts only (figures/tables). Papers submitted for

consideration as Concise Communications should be clearly identified in the author's covering letter.

Research letters

Research Letters provide a forum for original research results, excluding case reports, and observations that merit publication and can be reported succinctly. Research letters are reviewed by the Editors or external reviewers. Research letters should include a summary of up to 75 words, not exceed 1000 words (excluding summary) and not have more than one figure *or* table.

Correspondence

The correspondence section is reserved for case reports, and letters that are addressing issues or exchanging views on topics arising from published articles in the journal. Correspondence should not exceed 750 words and not have more than one figure *or* table. These letters are subject to review by the Editors, and may be rejected without written explanation. In some instances, correspondence will be peer-reviewed.

According to **AIDS** Editorial policy, the Editors will not enter into direct correspondence regarding a submission to the journal. Where clarification about a decision is requested, all communications should be made in writing and directed to the journal office in London. The Editors endorse the guidelines from the Committee on Publication Ethics (COPE) on good publication practice (www.publicationethics.org.uk).

Opinion Piece

The journal will consider articles that detail an opinion of an author(s) on a particular area of HIV/AIDS. These Opinion Pieces should be limited to 1500 words and can have up to three illustrations or tables. The papers will be subject to the same review process as other original articles.

POINTS TO CONSIDER BEFORE SUBMISSION

Authors should complete an Author Checklist form and send a signed copy by mail or fax to :The Editors, AIDS, AIDS Editorial Office, 250 Waterloo Road, London SE1 8RD, UK, Fax: +44 20 7981-0601.

Redundant or duplicate publication

Submissions are accepted on the understanding that they have not been published in their current form or a substantially similar form (in print or electronically, including on a web site), that they have not been accepted for publication elsewhere, and they are not under consideration by another publication. The International Committee of Medical Journal Editors has provided details of what is and what is not [duplicate or redundant publication](#). If you are in doubt (particularly in the case of material that you have posted on a web site), we ask you to proceed with your submission but to include a copy of the relevant previously published work or work under consideration by other journals.

Conflicts of interest

Authors must state all possible [conflicts of interest](#), including financial, consultant, institutional and other relationships that might lead to bias or a conflict of interest. If there is no conflict of

interest, this should be explicitly stated. All sources of funding should be acknowledged in the paper. Some of our journals will print your statement; others at present do not. You might like to look at an editorial in the *British Medical Journal* on [Beyond conflict of interest](#). Remember that sources of funding should be acknowledged in your paper.

Permissions to reproduce previously published material

Authors should include with their submission, copies of written permission to reproduce material published elsewhere (such as illustrations) from the copyright holder. Authors are responsible for paying any fees to reproduce material. We cannot send your paper to press without these permissions!

Subject consent forms

Subjects have a right to privacy that should not be infringed without informed consent. Identifying details (written or photographic) should be omitted if they are not essential, but subject data should never be altered or falsified in an attempt to attain anonymity. Complete anonymity is difficult to achieve, and a consent form should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of subjects is inadequate protection of anonymity. When informed consent has been obtained, it should be indicated in the published article. A [sample patient consent form](#) is available here if required.

Ethics committee approval

All authors must sign a declaration that the research was conducted within the guidelines below and under the terms of all relevant local legislation. Please also look at the latest version of the [Declaration of Helsinki](#). The Editors reserve the right to judge the appropriateness of the use and treatment of humans or animals in experiments for publication in the journal.

Human experiments: All work must be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Papers describing experimental work on human participants which carries a risk of harm must include (1) a statement that the experiments were conducted with the understanding and the consent of each participant, and (2) a statement that the responsible ethical committee has approved the experiments.

Animal experiments: In papers describing experiments on living animals, include (1) a full description of any anaesthetic and surgical procedure used, and (2) evidence that all possible steps were taken to avoid animals' suffering at each stage of the experiment. In experiments involving the use of muscle relaxants, describe the precautions taken to ensure adequate anaesthesia (*J Physiol* 1990; **420**: xii–xiii).

Experiments on isolated tissues: Indicate precisely how you obtained the donor tissue. The NIH guide for the care and use of laboratory animals (National Institutes of Health Publications No. 80-23, revised 1978) gives guidelines for the acquisition and care of animals.

Clinical trials and behavioural evaluations:

Authors reporting results of randomized controlled trials should include with their submission a complete checklist from the CONSORT statement, see *JAMA* 1996; 227: 637-639 or <http://www.consort-statement.org>. For behavioural and public health evaluations involving non-randomized designs, authors should include with their submission a complete checklist from

the TREND statement, see *Am J Public Health* 2004; 94:361-366 or <http://www.trend-statement.org>.

Registration of clinical trials: As a condition for publication of a clinical trial in *AIDS*, registration of the trial in a public registry is required. Registration of a trial must be at or before the enrollment of participants. This policy, in concert with that of the ICMJE, applies to clinical trials starting enrollment after 1 July 2005. For trials beginning enrollment before this date the journal will require registration by 13 September 2005. We will use the definition proposed by the ICMJE of a 'clinical trial as a research project that prospectively assigns human subjects to intervention or comparison groups to study a cause and effect relationship between a medical intervention and a health outcome' see *N Engl J Med* 2004; 364:911. Studies such as phase 1 trials will be exempt. The editors of *AIDS* also do not advocate one particular registry but require that the registry utilized meet the criteria set out in the statement of policy of the ICMJE. Thus the registry must include an identifying number of the trial, a description of the intervention(s), comparison(s) investigated, hypothesis, primary and secondary outcome measures, eligibility and exclusion criteria, dates of start, anticipated follow up and closure, number of subjects, funding source, and contact information for the principal investigator.

Authorship

All authors must sign the document accompanying their submission to confirm that they have read and approved the paper, that they have met the [criteria for authorship](#) as established by the International Committee of Medical Journal Editors, that they believe that the paper represents honest work, and that they are able to verify the validity of the results reported. You might also be interested to read the debate on authorship in general in the *British Medical Journal's* [Authorship collection](#).

Many of the points covered above are discussed in the *New England Journal of Medicine's* collection of papers entitled '[Editorial policies](#)'.

The corresponding author should list the principal contributions made by each of the authors to the article in the Acknowledgements section of the submission. The journal discourages a long list of authors and does not recommend more than 10. In rare instances, a maximum of twelve is permitted if well-justified. Persons listed as authors must be able to justify their participation in the study and should have substantially contributed to the study's conception, design, and performance. An Appendix of additional study sites and participants, in addition to the authors, may be included after the References.

Compliance with NIH and Other Research Funding Agency Accessibility Requirements

A number of research funding agencies now require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, LWW will identify to the National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit and will transmit the post-print of an article based on research funded in whole or in part by the National Institutes of Health, Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. The revised Copyright Transfer Agreement provides the mechanism.

Copyright assignment

Papers are accepted for publication on the understanding that exclusive copyright in the paper is assigned to the Publisher. Authors are asked to sign a copyright assignment form after acceptance of their papers. They may use material from their paper in other works published by them.

Submissions

Authors are strongly encouraged to submit their manuscripts through the web-based tracking system at <http://aids.edmgr.com/>. Signed author forms may be included in the submission as a 'supporting document' or mailed to the journal office. The site contains instructions and advice on how to use the system. Authors should NOT in addition then post a hard copy submission to the editorial office, unless you are supplying artwork, letters or files that cannot be submitted electronically, or have been instructed to do so by the editorial office. For those authors who have no option but to submit by mail please send one copy of the article, plus an electronic version on disk or CD-ROM to: The Editors, AIDS, AIDS Editorial Office, 250 Waterloo Road, London SE1 8RD, UK, Tel: +44 20 7981-0600, Fax: +44 20 7981-0601. Or alternatively via: AIDS Editorial Office (London), Lippincott Williams & Wilkins, Penn Mutual Building, 530 Walnut Street, Philadelphia, PA 19106, USA. Include the following where appropriate: subject consent forms; transfer of copyright form; permission to reproduce previously published material; checklist.

Double spacing should be used throughout the manuscript, which should include the following sections, each starting on a separate sheet: Title Page, abstract (when required) and keywords, text, acknowledgements, references, individual tables and captions. Margins should be at least 3 cm. Pages should be numbered consecutively, beginning with the Title Page, and the page number should be placed in the top right-hand corner of each page. Abbreviations should be defined on their first appearance in the text; those not accepted by international bodies should be avoided. The word count should be clearly stated on the Title Page. Manuscripts sent by post should be submitted on high quality white paper and on a word-processing disk.

Authors are invited to list up to four potential reviewers, including their full addresses, telephone and fax numbers, and e-mail addresses.

Disks and CD-ROMS

All submissions should include electronic files using either floppy disks or CD ROMs. Put only the latest version of the manuscript on the disk; name the file clearly; label the disk with the format of the file and the file name; provide information on the hardware and software used.

PRESENTATION OF PAPERS

Title Page

The Title Page should carry the full title of the paper (not more than 120 characters) and a short title (not more than 40 characters) to be used as a 'running head' (and which should be so identified). The first name, middle initial and last name of each author should appear. If the work is to be attributed to a department or institution, its full name should be included. Total number of words used should be clearly stated on the Title Page. Any disclaimers should appear on the Title Page, as should the name and address (and email) of the author responsible for correspondence concerning the manuscript and the name and address of the author to whom requests for reprints should be made. Finally, the Title Page should include the sources of any

support for the work in the form of grants, equipment, drugs, or any combination of these. Disclose funding received for this work from any of the following organizations: National Institutes of Health (NIH); Wellcome Trust; Howard Hughes Medical Institute (HHMI); and other(s).

Abstracts

The abstract should *not exceed 250 words* and should follow one of the following two styles:

- a. Articles concerning original scientific research should include a structured abstract with the following headings and information:

Objective(s): State the primary objective of the paper (if appropriate).

Design: State the principal reasoning for the procedures adopted.

Methods: State the procedures used.

Results: State the main results of the study. Numerical data should be kept to a minimum.

Conclusions: State the conclusions that can be drawn from the data given.

- b. Articles containing original data concerning the course, cause, diagnosis, treatment, prevention or economic analysis of a clinical disorder or an intervention to improve the quality of health care should include a structured abstract with the following headings and information:

Objective: State the main question or objective of the study and the major hypothesis tested, if any.

Design: Describe the design of the study indicating, as appropriate, use of randomisation, blinding, criterion standards for diagnostic tests, temporal direction (retrospective or prospective), etc.

Setting: Indicate the study setting, including the level of clinical care (for example, primary or tertiary: private practice or institutional).

Subjects, participants: State selection procedures, entry criteria and numbers of participants entering and finishing the study.

Intervention: Describe the essential features of any interventions including their method and duration of administration.

Main outcome measure(s): The primary study outcome measures should be indicated as planned before data collection began. If the hypothesis being reported was formulated during or after data collection, this fact should be clearly stated.

Results: Describe measurements that are not evident from the nature of the main results and indicate any blinding. Absolute values should be indicated when risk changes or effect sizes are given.

Conclusions: State only those conclusions of the study that are directly supported by data, along with their clinical application (avoiding over generalisation). Equal emphasis must be given to positive and negative findings of equal scientific merit.

Key Words

The abstract should be followed by a list of 5-7 keywords or short phrases which will assist the cross-indexing of the article and which may be published. The terms used should be from the Medical Subject Headings list of the *Index*

Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). Include terms from the AIDS classifications that appear on the Fast Track submission form at the back of each journal issue, and on the submission website at <http://aids.edmgr.com/>.

Text

Full papers of an experimental or observational nature may be divided into sections headed Introduction, Methods (including ethical and statistical information), Results, and Discussion (including a conclusion), although reviews may require a different format.

Acknowledgements

The corresponding author should list the principal contributions made by each of the authors to the article. Acknowledgements should be made only to those who have made a substantial contribution to the study. Authors are responsible for obtaining written permission from people acknowledged by name in case readers infer their endorsement of data and conclusions. Sources of funding should be placed in this section.

References

References should be numbered consecutively in the order in which they first appear in the text. They should be assigned Arabic numerals, which should be given in brackets, e.g. [17].

References should include the names of all authors when six or fewer; when seven or more, list only the first six names and add *et al*. References should also include full title and source information. Journal names should be abbreviated as in the *Index*

Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>).

Articles in journals

Standard journal article:

Valori RM, Kumar D, Wingate DL. Effects of different types of stress and of 'prokinetic' drugs on the control of the fasting motor complex in humans. *Gastroenterology* 1986; **90**: 1890–1900.

More than six authors:

Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Buzzelli G, Casini-Raggi V, *et al.* Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterology* 1997; **92**:1–7.

Supplements:

Goulis J, Burroughs AK. Role of vasoactive drugs in the treatment of bleeding oesophageal varices. *Digestion* 1999; **60(Suppl 3)**:25–34.

Letter/Abstract:

Ozsoylu S, Kocak N. Naloxone in hepatic encephalopathy [Letter]. *Am J Dis Child* 1985; **139**:749–750.

Lankisch PG, Assmus D, Pflichtohofer D.: The burden of pancreatic disease in a well-defined population [Abstract]. *Gastroenterology* 1998; **114**:A24.

Books

Book:

Whitehead WE, Schuster MM, *Gastrointestinal Disorders. Behavioral and Physiological Basis for Treatment.* Orlando: Academic Press; 1985.

Chapter in a book:

Blackshaw AJ. Non-Hodgkin's lymphomas of the gut. In: *Recent Advances in Gastrointestinal Pathology.* Wright R (editor). New York: Saunders; 1980. pp. 213–240.

Personal communications and unpublished work should not feature in the reference list but should appear in parentheses in the text. Unpublished work accepted for publication but not yet released should be included in the reference list with the words 'in press' in parentheses beside the name of the journal concerned. References must be verified by the author(s) against the original documents.

Tables

Each table should be typed on a separate sheet in double spacing. Tables should not be submitted as photographs. Each table should be assigned an Arabic numeral, e.g. (Table 3) and a brief title. Vertical rules should not be used. Place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain in footnotes all non-standard abbreviations that are used in each table. Identify statistical measures of variations, such as standard deviation and standard error of the mean.

Be sure that each table is cited in the text. If you use data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge the source fully.

Illustrations

References to figures and tables should be made in order of appearance in the text and should be in Arabic numerals in parentheses, e.g. (Fig. 2). If hard copies of figures are submitted they should have a label pasted to the back bearing the figure number, the title of the paper, the author's name and a mark indicating the top of the figure. Illustrations should not be mounted. Half-tone illustrations should be presented as glossy prints to a width of 82 mm; line illustrations should be presented as original artwork or prints to a width of 82 mm or, when the illustration demands it, to a width of 173 mm. Photomicrographs must have internal scale markers. If photographs of people are used, their identities must be obscured or the picture must be accompanied by written consent to use the photograph. If a figure has been published before, the original source must be acknowledged and written permission from the copyright holder for both print and electronic formats should be submitted with the material. Permission is required regardless of authorship or publisher, except for documents in the public domain. Figures may be reduced, cropped or deleted at the discretion of the editor. Colour illustrations are acceptable but authors will be expected to cover the extra reproduction costs (for current charges, contact the publisher).

Legends for illustrations

Captions should be typed in double spacing, beginning on a separate sheet of paper. Each one should have an Arabic numeral corresponding to the illustration to which it refers. Internal scales should be explained and staining methods for photomicrographs should be identified.

Units of measurement

Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (metre, kilogram, or litre) or their decimal multiples. Temperatures should be given in degrees Celsius. Blood pressures should be given in millimetres of mercury.

All haematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Editors may request that alternative or non-SI units be added by the authors before publication.

Abbreviations and symbols

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstract. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.

Offprints

Offprints may be purchased using the appropriate form that will be made available with proofs. Orders should be sent when the proofs are returned; orders received after this time cannot be fulfilled.