

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

Emanuela Torreão Brito e Silva

**Prejuízo cognitivo e demência em idosos HIV positivos:
prevalência, fatores associados e aspectos clínicos**

Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Leonardo F. Caixeta

Goiânia

2009

“Recria tua vida, sempre, sempre.
Remove pedras e planta roseiras e faz doces. Recomeça”

Camilo Pessanha

Dedicatória

A meus pais,

A meus irmãos,

A meu avô Porfírio, pelo exemplo de trabalho e disciplina,

A minha avó, Dadá, *in memoriam*.

Agradecimentos

Ao Dr. Leonardo Caixeta, por viabilizar esta conquista. Obrigada.

À amiga Gisele Rodrigues Fonseca Sagawa, pela colaboração preciosa com o desenvolvimento do projeto e apoio em todos os momentos.

À amiga Isadora Crosara Alves Teixeira pelo auxílio ao longo da coleta de dados.

À amiga Vânia Lúcia Soares, pela colaboração prestimosa, viabilizando a execução do projeto.

Ao Dr. Vicente pela preciosa revisão da tese, por seu apoio e otimismo nos momentos difíceis.

À amiga Thais Lisante, por seu carinho, incentivo e auxílio em fases cruciais deste trabalho.

Ao Dr. Sérgio Paschoal, pelo apoio e estímulo ao longo da pesquisa.

Ao Dr. Joaquim Caetano, pela generosidade, apoio e compreensão ao longo do curso.

À Dra. Marília Dalva Turchi, pelo incentivo e exemplo de dedicação à pesquisa.

À Mitti Koyama, pelo apoio com a análise estatística.

Ao Dr Ivan Okamoto, pelas sugestões e auxílio no início deste projeto.

Aos pacientes do Hospital de Doenças Tropicais, pela generosidade de aceitarem participar da pesquisa.

À Diretoria do Hospital de Doenças Tropicais do Estado de Goiás, que permitiu que o estudo fosse realizado naquele hospital.

À equipe dos Ambulatórios e ao Departamento de Arquivos do Hospital de Doenças Tropicais do Estado de Goiás, pela colaboração preciosa.

À secretaria de Pós-graduação do IPTSP, pelo apoio; em especial agradeço ao Sr. Zezinho, por sua competência e dedicação aos alunos.

À minha mãe, Edjane, pelo incentivo, apoio emocional e técnico ao longo deste projeto.

Ao Elias, pelo auxílio indispensável, paciência e zelo, incentivando-me em todas as horas.

À família e amigos, pelo suporte, paciência e carinho, que permitiram a conclusão deste projeto.

A Deus, por me conceder saúde e me estimular à perseverança e ao trabalho, para a colheita de bons frutos.

Lista de Abreviaturas:

AAN: associação americana de neurologia

AIDS: síndrome da imunodeficiência humana

AVC: acidente vascular cerebral

BZD: benzodiazepínico

CCD: comprometimento cognitivo associado a depressão

CCMM: comprometimento cognitivo-motor menor

CD₄: contagem de linfócito T-CD₄

DA: demência de Alzheimer

DHIV: demência associada ao HIV

DM: diabetes mellitus

DP: desvio padrão

EV: endovenoso

GDS: *geriatric depression scal e/* escala de depressão geriátrica

GP120: glicoproteína 120

HAART: *highly active antiretriviral therapy* / terapia antiretroviral altamente eficaz

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HDT: Hospital de Doenças Tropicais do Estado de Goiás

HIV: vírus da imunodeficiência humana

IAM: infarto agudo do miocárdio

IMC: índice de massa corpórea

LDL: lipoproteína de baixa densidade

MEEM: mini-exame do estado mental

MS: Ministério da Saúde

SNC: sistema nervoso central

T4 livre: tiroxina livre

TCE: trauma crânio encefálico

TSH: hormônio tireoestimulante

SUMÁRIO

Dedicatória.....	3
Agradecimentos.....	4
Lista de abreviaturas.....	6
Sumário.....	7
Apresentação.....	8
Referências.....	15
Artigo 1.....	19
Resumo.....	21
Abstract.....	22
Introdução.....	23
Método.....	24
Resultados.....	28
Tabela 1 e 2.....	29
Tabela 3.....	31
Tabela 4.....	32
Discussão.....	33
Conclusão.....	39
Bibliografia.....	41
Artigo 2.....	46
Resumo.....	48
Abstract.....	49
Introdução.....	50
Método.....	52
Resultados.....	55
Discussão.....	57
Conclusão.....	62
Bibliografia.....	64
Tabela 1 e 2.....	70
Tabela 3.....	71
Figura 1 e 2.....	72
Figura 3.....	73
Considerações Finais.....	74
Anexos.....	76

APRESENTAÇÃO

O crescimento da população de idosos é um fenômeno mundial e ocorre aceleradamente nos países em desenvolvimento, ocasionando a transição demográfica, resultado do aumento da expectativa de vida e da redução das taxas de fecundidade. Em 1950, os idosos representavam 5% da população brasileira e em 2002, 9.3% ou aproximadamente 16 milhões de pessoas. Em 2020, estima-se que serão 25 milhões acima de 60 anos, ou 11,4% da população (Zinkernagel et al, 2001; IBGE). As doenças infecciosas eram as principais causas de morte no início do século XX e a expectativa de vida ao nascer era de aproximadamente 47 anos (High et al, 2005). Hoje, vive-se uma transição epidemiológica, com predomínio das doenças crônicas (Schramm et al, 2004).

A partir da década de 80, com o surgimento dos primeiros casos de AIDS, as doenças infecciosas ganharam novo enfoque no cenário mundial. No Brasil, a AIDS está presente em todas as camadas sociais, com aumento entre indivíduos de menor escolaridade, menor poder aquisitivo e há crescente disseminação via heterossexual, forma de contágio predominante entre idosos (Santos et al, 2002; Fonseca et al, 2007; Pottes et al, 2007). Observa-se mudança na distribuição espacial da AIDS, com maiores taxas de crescimento da epidemia em cidades com até 200.000 habitantes, além da expansão de casos para região Norte e Nordeste do país (Fonseca et al, 2007).

Uma das tendências da epidemia da AIDS é a de alcançar faixas etárias mais elevadas. Dados nacionais revelam aumento da incidência de AIDS na população de 40 a 59 anos, em paralelo à redução de incidência

entre jovens (Fonseca et al, 2007). A média de idade de casos novos migrou de 32 para 37 anos durante período de 1980 a 2005.

O coeficiente de incidência de AIDS em 2006 era de 17,5 casos/ 100.000 habitantes (Brasil), enquanto na população com 60 anos ou mais era de 6,57 casos/ 100.000 habitantes no mesmo ano. Em Goiás, o coeficiente de incidência de AIDS na população idosa é crescente, passando de 1,67 casos/100.000 habitantes em 2000 para 5,75 em 2006 (DATASUS/ MS).

Alguns determinantes sociais influenciaram o aumento da população HIV positiva idosa: os avanços no tratamento de disfunção erétil, permitindo vida sexual ativa na velhice (Soares et al, 2002), o preconceito do idoso quanto ao uso de preservativo, o menor acesso dos idosos a informação sobre sexo seguro e o aumento da sobrevida associado ao uso de terapia antiretroviral altamente eficaz (HAART). A média da expectativa de vida de um indivíduo que se infectou entre 1996 e 1999, com acesso à HAART, é estimada em 20 anos (Brito et al, 2005).

Os idosos soropositivos assintomáticos são por vezes sub-diagnosticados, a maioria toma conhecimento durante internação hospitalar, o que aponta para o diagnóstico tardio (Kohli et al, 2006). A desinformação sobre AIDS na velhice ocorre inclusive entre profissionais de saúde, que tendem a perceber o idoso de modo estereotipado, como essencialmente monogâmico, heterossexual, com pouca ou nenhuma atividade sexual e não usuário de drogas. Nos Estados Unidos da América, em 1991, já havia mais de um milhão de homossexuais masculinos acima de 65 anos (Lieberman, 2000).

A idade avançada por si só, é preditora de síndromes neuropsiquiátricas. Os portadores de HIV acima de 50 anos estão sob maior risco de desenvolver prejuízo cognitivo associado ao HIV (Becker et al 2004). A prevalência de afecções neuropsiquiátricas associadas ao HIV continua a aumentar apesar do uso de terapia antiretroviral combinada (McArthur & Brew, 2005). A demência associada ao HIV (DHIV) tem prevalência variável de acordo com diferentes estudos, de 6,5% a 44%, em estudos com jovens HIV positivos (Maj et al, 1994; Maschke et al, 2000; McArthur et al 2004).

A Academia Americana de Neurologia (AAN) e a Organização Mundial de Saúde recomendam o uso do termo “demência associada ao HIV” para a forma clínica maior de déficit cognitivo: com perda adquirida de habilidade em ao menos dois parâmetros cognitivos e uma alteração motora ou psiquiátrica ou social (como motivação, controle emocional, comportamento social), associado à perda funcional decorrente da disfunção cognitiva, descartado delirium ou outras etiologias que justifiquem o distúrbio. O “comprometimento cognitivo-motor menor associado ao HIV” (CCMM) é definido pela AAN como perda cognitiva ou motora em análise objetiva (exame neurológico ou testes neuropsicológicos) e ao menos dois sintomas cognitivos ou comportamentais, associados a redução em atividades instrumentais ou ocupacionais, resultando em prejuízo discreto de suas atividades de vida diária (AAN, 1991).

O HIV penetra o SNC em estágios precoces da infecção, através de monócitos infectados. A lesão encefálica ocorre por neurotoxicidade das proteínas do envelope viral, notadamente gp120 e Tat; ou por ação indireta,

através de enzimas e citocinas liberadas de macrófagos (Wallace, 2006; de Almeida et al, 2006). Algumas hipóteses procuram elucidar a maior propensão do idoso soropositivo à demência, destacando-se a imunossenescência, com menor capacidade de resposta a patógenos e de proliferação de linfócitos T; a associação de outras doenças degenerativas do SNC comuns na terceira idade; a exposição prolongada aos anti-retrovirais, alguns potencialmente neurotóxicos como o efavirenz e a menor reserva fisiológica cerebral (Valcour et al, 2004).

O HIV afeta o sistema nervoso diretamente causando meningite, demência, neuropatia periférica ou indiretamente, ao propiciar infecções oportunistas como: toxoplasmose, criptococose, tuberculose e neoplasias como linfoma ou metástase de Sarcoma de Kaposi.

A DHIV é uma demência subcortical que se caracteriza por evolução subaguda com declínio cognitivo como perda de memória, dificuldade em processar informação, lentidão psíquica; alterações comportamentais como apatia, inércia, irritabilidade; e sintomas motores como alterações de marcha e perda de habilidade motora fina (Eggers, 2002). São descritos ainda hiperreflexia difusa, sinais de liberação piramidal, parkinsonismo, alteração de movimento rápido do olhar (McArthur & Brew, 2005). A história natural da DHIV vem mudando com a terapia antiretroviral combinada, passando a apresentar evolução insidiosa, casos mais leves, sintomas flutuantes, maior sobrevida, em pacientes com CD4 mais elevado, sintomas corticais e não apenas subcorticais (McArthur et al, 2004).

A elucidação diagnóstica de perda cognitiva em AIDS requer a investigação de fatores confundidores como distúrbios do humor, abuso de

drogas, efeito colateral de antiretrovirais e distúrbios metabólicos. Infecções oportunistas no SNC devem ser descartadas (AAN, 1991). O exame de imagem não permite confirmação diagnóstica, mas é essencial para descartar outras doenças. Encontra-se, na maioria dos casos, atrofia cerebral à tomografia de crânio e, à ressonância nuclear magnética, são encontradas alterações difusas de substância branca (Malbergier, 2006).

O prejuízo cognitivo em idosos HIV positivos é um desafio à prática clínica, uma vez que outros distúrbios neurodegenerativos são comuns nessa faixa etária. A principal causa de demência em idosos é a Doença de Alzheimer (DA), cuja apresentação clínica diverge da DHIV.

A DA possui evolução lenta e progressiva e predomínio de sintomas corticais como perda de memória recente, desorientação temporoespacial, apraxia, agnosia, afasia de expressão. No início do quadro, há ausência de sintomas motores ou constitucionais como perda de peso e fraqueza, já observados no início da DHIV. A alteração de imagem mais característica é a hipotrofia de hipocampus, que pode não estar presente nas fases iniciais da doença (Gallucci et al, 2005; Laks et al, 2006). Os critérios diagnósticos do NINCDS-ADRDA (National Institute for Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) para DA provável incluem ausência de outros distúrbios cerebrais que possam causar a demência, sendo necessário excluir causas tratáveis de prejuízo cognitivo, como a infecção por HIV (Gallucci et al, 2005).

A demência associada ao HIV pode ser a primeira manifestação da AIDS no idoso (Weiler et al, 1988), afeta significativamente sua capacidade funcional e qualidade de vida. É um importante fator de risco para

mortalidade, associa-se a baixa aderência à medicação e à progressão da doença (Valcour et al, 2004), o que eleva significativamente os custos com a saúde (Yeung et al, 2006).

A detecção precoce de prejuízo cognitivo em indivíduos HIV positivos depende de maior grau de suspeição e repercute favoravelmente no prognóstico clínico e cognitivo.

É escassa a literatura abordando síndromes demenciais em idosos soropositivos, visto que o aumento desta população é um fenômeno recente. Esta dissertação tem por objetivo principal identificar a prevalência de demência associada ao HIV (DHIV), a prevalência do comprometimento cognitivo-motor menor (CCMM) em idosos soropositivos de um serviço terciário de referência (Hospital de Doenças Tropicais do Estado de Goiás) e descrever os fatores associados. Tem como objetivos específicos descrever a apresentação clínica e alterações à tomografia computadorizada de crânio da DHIV em idosos acompanhados no referido hospital.

Esta dissertação foi estruturada na forma de dois artigos científicos:

ARTIGO 1: Prejuízo cognitivo e demência em idosos HIV positivos: prevalência e fatores associados

Este artigo tem por objetivo descrever a prevalência e os fatores associados à demência e ao comprometimento cognitivo-motor associado ao HIV em idosos soropositivos atendidos no Hospital de Doenças Tropicais do Estado de Goiás, referência para doenças infecciosas no Estado. Realizamos um estudo de corte transversal em que foram avaliados 41 idosos HIV positivos em tratamento ambulatorial, entre novembro de 2007 e setembro de 2008. Foram realizados coleta de dados sócio-demográficos, avaliação clínica e neurológica e aplicação de bateria de testes neuropsicológicos. Os participantes foram divididos em grupos de acordo com status cognitivo (normal, CCMM, DHIV) e comparados utilizando-se análise de variância e teste exato de Fisher.

ARTIGO 2: Demência associada ao HIV em idosos: aspectos clínicos e neuroimagenológicos.

O objetivo deste trabalho foi descrever as características clínicas e tomográficas da demência associada ao HIV na era pós-HAART. Realizamos estudo descritivo com oito idosos em tratamento ambulatorial portadores de DHIV avaliados através de coleta de dados sócio-demográficos, avaliação neurológica, aplicação de testes neuropsicológicos e tomografia de crânio.

Referências

Almeida SM, Letendre S, Ellis R. Human immunodeficiency virus and the central nervous system. *Braz J Infect Dis* 2006; 10(1):41-50.

Becker JT, Lopez OL, Dew MA, Aizenstein HJ. Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS* 2004; 1;18 Suppl 1:S11-8.

Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [sítio da Internet]. Síntese de indicadores sociais [citado 2006 Nov 20]. Disponível em:<http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/13042004sintese2003html>

Brito, NA, Castilho EA, Szwarcwald CL. Regional patterns of the temporal evolution of the Aids epidemic in Brazil following the introduction of antiretroviral therapy. *BJID* 2005; 9(1):9-19.

Eggers Ch; German Neuro-AIDS Working Group. HIV-1 associated encephalopathy and myelopathy. *J Neurol.* 2002; 249(8):1132-6.

Fonseca, Maria Goretti P. and Bastos, Francisco I. Twenty-five years of the AIDS epidemic in Brazil: principal epidemiological findings, 1980-2005. *Cad. Saúde Pública*, 2007; 23(S3):S333-S343.

Gallucci NJ, Tamelini MG, Forlenza OV, The differential diagnosis of dementia, *Rev Psiq Clin* 2005;. 32(3):119-130.

High K, Bradley S, Loeb M, Palmer R, Quagliarello V, Yoshikawa T. A new paradigm for clinical investigation of infectious syndromes in older adults: assessing functional status as a risk factor and outcome measure. *J Am Geriatr Soc* 2005 ; 53(3):528-35.

Kohli R, Klein RS, Schoenbaum EE, Anastos K, Minkoff H, Sacks HS. Aging and HIV infection. *J Urban Health.* 2006; 83(1):31-42.

Laks J, Marinho, V, Engelhardt E. Diagnóstico clínico da Doença de Alzheimer. In: Bottino CMC, Laks J, Blay SL. Demência e transtornos cognitivos em idosos. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006, pg. 174-176.

Lieberman, R. HIV in older Americans: an epidemiologic perspective. J Midwifery Womens Health 2000; 45(2):176-82.

Maj M, Satz P, Janssen R, Zaudig M, Starace F, D'Elia L, Sughondhabirrom B, Mussa M, Naber D, Ndeti D, et al. WHO Neuropsychiatric AIDS study, cross-sectional phase II. Neuropsychological and neurological findings. Arch Gen Psychiatry. 1994; 51(1):51-61.

Malbergier A. Demência associada ao HIV. In: Bottino CMC, Laks J, Blay SL. Demência e transtornos cognitivos em idosos. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006, pg. 259-269.

Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000; 69(3):376-80.

McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. Lancet Neurol 2005; 4:543-555.

McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. Lancet Neurol 2005; 4:543-555.

McArthur JC, McDermott MP, McClernon D, et al. Attenuated central nervous system infection in advanced HIV/AIDS with combination antiretroviral therapy. Arch Neurol 2004 ;61:1687-1696

McArthur JC, McDermott MP, McClernon D, et al. Attenuated central nervous system infection in advanced HIV/AIDS with combination antiretroviral therapy. Arch Neurol 2004 ;61:1687-1696.

Ministério da Saúde. DATASUS. [*on line*] Disponível em:
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabegi.exe?idb2007/d0201.def>.
[05/03/2009].

Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Guimaraes MD, Oliveira RC. 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.

Pottes FA, de Brito AM, Gouveia GC, Araújo EC, Carneiro RM. Aids and aging: characteristics of cases aged 50 years or more in the State of Pernambuco, from 1999 to 2000. Rev Bras Epidemiol. 2007; 10(3):338-351.

Santos NJS, Tayra A, Silva SR, Buchalla CM, Laurenti R. A aids no Estado de São Paulo. As mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da vigilância epidemiológica. Rev Bras Epidemiol 2002; 5(3): 286-310.

Schramm, JMA et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. Ciênc. Saúde coletiva 2004, 9(4):897-908.

Soares, AM. AIDS no idoso. In: Freitas EV, Py L, Neri A L, Cançado FAX, Gorzoni, ML, Rocha SM. Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2002, pg. 578-586.

Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, Holck P, Grove J, Sacktor N. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. Neurology 2004; 63(5):822-13.

Weiler PG, Mungas D, Pomerantz S. AIDS as a cause of dementia in the elderly. J Am Geriatr Soc. 1988;36(2):139-41.

Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and Research case definitions for neurological manifestations of human immunodeficiency virus type-1 (HIV1) infection: report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Neurology. 1991; 41:778-785.

Yeung H, Krentz HB, Gill MJ, Power C. Neuropsychiatric disorders in HIV infection: impact of diagnosis on economic costs of care. AIDS 2006; 20(16):2005-2009.

Zinkernagel C, Taffe P, Rickenbach M, Amiet R, Ledergerber B, Volkart AC, Rauchfleisch U, Kiss A, Werder V, Vernazza P, Battegay M; Swiss HIV Cohort Study. Importance of mental health assessment in HIV-infected outpatients. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28(3):240-9.

ARTIGO 1

Prejuízo cognitivo e demência em idosos HIV positivos: prevalência e fatores associados

Artigo enviado para o Journal of Neurology, Neurosurgery and
Psychiatry. Em 02/12/2009.

**Prejuízo cognitivo e demência em idosos HIV positivos:
prevalência e fatores associados**

Silva, ETB¹; Caixeta, L².

1. Médica Geriatra, mestranda em Doenças Infecto-parasitárias pela Universidade Federal de Goiás.
2. Doutor em Neurologia, Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Goiás.

RESUMO

No Brasil, é descrita uma tendência ao envelhecimento da população HIV positiva. O impacto do prejuízo cognitivo nesta população ainda é desconhecido. Objetivo: descrever a prevalência e os fatores associados à demência (DHIV) e ao comprometimento cognitivo-motor associado ao HIV (CCMM) em idosos soropositivos atendidos no Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia, Brasil. Métodos: Estudo de corte transversal em que foram avaliados 41 idosos ambulatoriais HIV positivos, entre novembro de 2007 e setembro de 2008. Realizou-se coleta de dados sócio-demográficos, avaliação clínica e neurológica e testes neuropsicológicos. Os sujeitos foram divididos em grupos de acordo com status cognitivo (normal, CCMM, DHIV ou comprometimento cognitivo associado à depressão) e comparados utilizando-se análise de variância e teste exato de Fisher. Para a análise estatística, os casos do último grupo foram somados ao grupo CCMM. Resultados: A prevalência DHIV foi de 19,5%, de CCMM foi de 33,3%. Sintomas depressivos, com alteração no *score* da escala de depressão geriátrica, foram constatados em 14 pacientes (34,6%). A presença de sintomas cognitivos, motores ou psíquicos associou-se estatisticamente ao prejuízo cognitivo ($p= 0,001$; $0,003$ e $0,04$, respectivamente). A desnutrição e o tabagismo atual estiveram associados à DHIV ($p= 0,007$ e $0,023$ respectivamente). O CCMM esteve associado à obesidade e à hipertrigliceridemia. Conclusões: O prejuízo cognitivo foi encontrado em 53,7% dos pacientes. O envelhecimento da população HIV positiva traz consigo novos desafios à prática clínica: as co-morbidades frequentes em idosos, as queixas psíquicas e cognitivas, a maior frequência de distúrbios neurocognitivos e o diagnóstico diferencial com depressão e outras demências.

Palavras-chave: demência; HIV; idoso; distúrbios cognitivos; prevalência.

Abreviações: DHIV: demência associada ao HIV; CCM: comprometimento cognitivo-motor menor; HIV: vírus da imunodeficiência adquirida.

ABSTRACT

The HIV epidemic profile is changing in Brazil, there is an increase in the number of older adults living with HIV/AIDS. The impact of cognitive impairment in older HIV patients is still unknown. Objective: to describe the prevalence of HIV dementia (DHIV) and minor-motor cognitive impairment (CCMM) in a seropositive elderly population treated in the Hospital de Doenças Tropicais do Estado de Goiás, Brazil. Methods: A cross-sectional analysis in which 41 HIV-positive elderly admitted in the hospital between November 2007 and September 2008. Their social-demographic data, clinical and neurological evaluation and neuropsychological battery of tests were analyzed. The patients were splitted in groups according to their cognitive status (normal, CCMM, DHIV or cognitive disorder with depression) and compared through Fisher's exact test and its analysis of variance. For statistical analysis, the last group was summed with the CCMM group. Results: The prevalence of DHIV was 19,5% and of CCMM, 33,3%. Symptoms of depression with changes in geriatric depression scale were seen in 14 patients (34,2%). The presence of cognitive, motor and psychiatric symptoms was statistically associated to cognitive impairment ($p=0,001$; $0,003$ and $0,04$, respectively). Malnutrition and current cigarette smoking were associated with DHIV ($p=0,007$ and $0,023$ respectively). CCMM was associated with obesity and hypertriglyceridemia. Conclusions: Cognitive impairment was found in 53,7% of patients. The aging of seropositive HIV population brings new challenges to clinical practice: the frequent comorbidity in elderly, the psychiatric and cognitive complaints, the larger prevalence of neurocognitive disorders and the broad differential diagnosis.

Key words: dementia; HIV; aging; cognitive disorders; prevalence

INTRODUÇÃO

No período de 1980 a 2007, foram notificados 474.273 casos de AIDS no Brasil e estima-se que 710.000 adultos convivam com o vírus HIV¹, com taxa de incidência decrescente a partir de 2003 (19,2 casos/ 100.000, para 17,5 em 2006). Após a introdução da terapia anti-retroviral de alta potência (HAART), com acesso gratuito e universal no país desde 1996, observou-se aumento da sobrevida média: de cinco meses para os pacientes diagnosticados em 1980 para 58 meses para os diagnosticados em 1996².

Aliado ao aumento da sobrevida é descrito aumento da incidência da AIDS na população de 40 a 59 anos, configurando tendência da epidemia a alcançar faixas etárias mais elevadas³. Nos Estados Unidos, estima-se que 10% dos portadores de HIV tenham mais que 50 anos de idade e estudos longitudinais demonstraram que quanto maior a idade, maior o risco de desenvolver manifestações neurológicas da AIDS, sendo as mais frequentes o comprometimento cognitivo-motor menor (CCMM) e a demência associada ao HIV (DHIV)^{4,5}.

A introdução do HAART reduziu pela metade a incidência de DHIV⁵. Por outro lado, dados da North Eastern AIDS Dementia Cohort, estudo americano com 251 pacientes HIV positivos, sugerem que a prevalência de DHIV e de CCMM está aumentando na era pós HAART⁶. Dore JG et al, em estudo de prevalência na Austrália, confirmam esta tendência ao relatar aumento significativo na proporção de casos de DHIV (de 5.2% no período de 1993-1995 para 6.8% de 1996-2000), refletindo aumento da sobrevida desses pacientes (de 11.9 meses no primeiro período para 48.2 meses de 1996-2000)⁷.

A frequência estimada de CCMM em adultos norte-americanos soropositivos sintomáticos é de 30%⁸. A DHIV está associado à pior adesão ao tratamento, incapacidade funcional, desemprego e pior prognóstico⁹.

O surgimento de demência em pacientes com níveis de CD4 acima de 200 cel/mm³ e o aumento relativo da DHIV sugerem para alguns autores que o SNC não esteja tratado de modo tão eficaz quanto os outros tecidos. A DHIV é uma condição clínica potencialmente reversível; entretanto, frequentemente sub-diagnosticada¹⁰. Na vigência de HAART, a doença tende a apresentar-se em sua forma leve a moderada. Indivíduos com prejuízo cognitivo associado ao HIV se beneficiem de regimes de HAART específicos, com escolha de drogas com boa penetração no sistema nervoso central¹⁰.

Este é um estudo inovador, abordando síndromes demenciais em idosos soropositivos. Este estudo descreve a prevalência e os fatores associados à DHIV e CCMM em idosos HIV positivos atendidos no Hospital de Doenças Tropicais do Estado de Goiás (HDT), na região central do Brasil (Goiás District).

MÉTODO

Participantes:

Trata-se de estudo de corte transversal realizado no HDT, hospital de referência em atendimento a AIDS na região central do país (Estado de Goiás), no período de novembro de 2007 a setembro de 2008. Foram incluídos indivíduos HIV positivos, portadores de um teste Elisa positivo e teste Western blot confirmatório, idade maior ou igual a 60 anos, em

seguimento ambulatorial, independente de seu estágio clínico. Foram excluídos aqueles com demência previamente a AIDS, retardo mental, transtornos psicóticos e os pacientes em delirium.

A amostra foi coletada por conveniência. Dos 64 pacientes cadastrados no Setor de Estatística do HDT, 45 foram convidados à pesquisa durante consulta médica de rotina. Desses, dois foram excluídos (um por estado de confusão mental e um caso de retardo mental) e dois indivíduos se recusaram a participar da pesquisa, obtendo-se um total de 41 pacientes.

Procedimentos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do HDT. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes, após informação de modo claro e simples sobre a pesquisa.

A coleta de dados incluiu: 1) entrevista padronizada de dados sócio-demográficos; 2) antecedentes médicos e hábitos de vida; 3) questionário de sintomas neuropsíquicos; 4) bateria de testes neuropsicológicos; 5) exame físico neurológico; 6) avaliação antropométrica sumária; 7) revisão de prontuário.

Dados Demográficos e Clínicos

As variáveis independentes incluíram: idade, sexo, raça, anos de educação formal, anos de diagnóstico da infecção pelo HIV, forma de contágio, contagem de células CD4 e carga viral, hemoglobina, lipidograma, índice de massa corpórea (IMC), uso de anti-retrovirais e outras medicações, considerados pelo auto-relato do paciente, uso de tabaco ou drogas ilícitas, antecedente médico de acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio (IAM), arritmia cardíaca, convulsão, diabetes mellitus

(DM), hipertensão arterial (HAS), dislipidemia e doença de Parkinson, doenças psiquiátricas prévias, trauma crânio encefálico com perda de consciência.

Testes neuropsicológicos

Foram utilizados sete testes para avaliação cognitiva, escolhidos por serem de fácil aplicação, frequentemente aplicados em estudos internacionais de HIV e serem sensíveis para avaliar lentidão psicomotora, prejuízo em atenção, memória e linguagem, disfunções freqüentes em comprometimento cognitivo por HIV¹¹. O *Teste de trilhas A e B* foi utilizado para avaliar flexibilidade mental, atenção e habilidade motora¹². O *Digit Span* da *Escala Wechsler de Inteligência* (ordem direta e inversa) avaliou atenção e memória de trabalho. O *teste de Victoria Stroop* (cartelas 1 e 3) avaliou atenção seletiva e flexibilidade cognitiva¹³. O *Teste de aprendizado de palavras de Rey* mensurou aprendizado verbal e memória¹⁴. O *teste de Fluência verbal* avaliou linguagem e função executiva¹⁵. O *Mini-exame do estado mental (MMSE)* é um teste de triagem amplamente utilizado em geriatria que avalia orientação temporoespacial, registro, memória de curto prazo, atenção, cálculo, linguagem e praxia construcional¹⁶. O *Grooved Pegboard* avalia controle motor fino e velocidade motora¹³.

Os *testes de Rey, Mini-exame e fluência verbal* foram transformados em *z-score* através de estudos nacionais; para os demais, foi utilizada literatura americana para padronização, uma vez que não existem publicações nacionais de padronização dos mesmos. Os escores de *Rey, Trilhas e Stroop* foram padronizados por idade. O *Grooved Pegboard* foi padronizado por sexo e escolaridade (acima ou inferior a 12 anos de estudo)

e o *Mini-exame* foi padronizado por idade e escolaridade. O *Span de dígitos* foi analisado considerando o escore bruto¹²⁻¹⁵.

Avaliação Funcional e Sintomas Depressivos

Foi utilizada a *escala de atividades instrumentais de vida diária de Lawton*, versão com nove itens¹³. A *Escala de Depressão Geriátrica (GDS)* versão de 15 itens é um dos instrumentos mais frequentemente utilizados em idosos para rastreio de sintomas depressivos. Admitimos nota de corte acima de cinco para depressão possível¹⁷.

Categorização Clínica

Os dados coletados de cada sujeito foram analisados em conjunto por um geriatra e um neuro-psiquiatra para determinação de prejuízo cognitivo. Os casos foram divididos em quatro grupos: demência, prejuízo cognitivo-motor associado ao HIV, prejuízo cognitivo associado à depressão (CCD) e sem perda cognitiva. Foram utilizados os critérios da Associação Americana de Neurologia para definição de DHIV: perda adquirida de habilidade em ao menos dois parâmetros cognitivos e uma alteração motora ou psiquiátrica ou social (como motivação, controle emocional, comportamento social), associado a perda funcional decorrente da disfunção cognitiva, descartado delirium ou outras etiologias que justifiquem o distúrbio¹⁸. Os sujeitos portadores de síndrome demencial foram submetidos a exames de investigação etiológica: tomografia de crânio, sorologia para sífilis, dosagem de vitamina B12 e ácido fólico, dosagem de TSH e T4 livre, exames de função hepática e renal¹⁸.

Foram categorizados como comprometimento cognitivo-motor leve associado ao HIV: perda cognitiva ou motora em um parâmetro objetivo

(exame neurológico ou testes neuropsicológicos) e ao menos dois sintomas cognitivos ou comportamentais, com redução em atividades instrumentais ou ocupacionais¹⁸. A presença de prejuízo cognitivo objetivo em dois ou mais parâmetros e avaliação clínica sugestiva de depressão (*GDS* > 5 pontos, sintomas psíquicos e humor hipotímico) caracterizou o prejuízo cognitivo associado à depressão.

Análise Estatística

A análise foi realizada de forma exploratória através de análises univariadas. O pacote estatístico utilizado foi *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 13.0.

Os dados foram inicialmente analisados descritivamente. Para as variáveis numéricas foram obtidas medidas-resumo (média, mínimo, máximo e desvio padrão) e para as variáveis categóricas, as freqüências absolutas e relativas. A associação entre variáveis categóricas foi realizada através dos testes exatos de Fisher devido à limitação do tamanho da amostra. Para os testes estatísticos foi considerado nível de significância de 5%.

Para comparação entre os grupos, os 5 casos que apresentaram transtorno cognitivo com depressão foram agregados aos casos de CCMM. Os três grupos cognitivos foram comparados quanto aos escores dos testes neuropsicológicos utilizando-se análise de variância (ANOVA).

RESULTADOS

Foram avaliados 41 idosos HIV positivos, com predomínio do sexo masculino (73,2%), média de idade 66,4 anos, 85% alfabetizados, escolaridade média 5,4 anos (tabela 1). O tempo médio de convívio com o

HIV foi de 6,5 anos e a forma de contágio predominante foi via heterossexual (85,3%). A maioria dos pacientes estava em uso de HAART, 82,9% dos casos (Tabela 2).

Tabela 1. Número e proporção de pacientes estudados segundo características sócio-demográficas – HDT, 2007/ 2008.

Variáveis	Nº	%	Média (DP)
Sexo			
Masculino	30	73,2	-
Feminino	11	26,8	
Idade	-	-	66,4 (5,8)
Escolaridade em anos	-	-	5,4 (5,6)
Etnia			
Branco	17	41,5	
Não branco	24	58,5	
Estado Civil	-	-	
Solteiro/ Separado	4 / 15	9,8 / 36,6	
Casado/ Viúvo	9 / 13	21,9 / 31,7	
Anos de convívio com HIV (DP)	-	-	6,6 (4,1)
Tipo de Contágio	-	-	
Heterossexual/ homossexual	35 / 1	85,3 / 2,4	
Transusão de sangue/ Drogas EV	2 / 0	4,9 / 0	
Ignorado	3	7,3	
Total	41	100	

Tabela 2. Número e proporção de pacientes estudados segundo características laboratoriais e clínicas, HDT, 2007/ 2008.

Variáveis	Nº	%	Média (DP)
Contagem de CD4 em células/mm ³			419,8 (351,7)
Cd4 < 200 células/mm ³	9	22,5 [∞]	
Carga Viral Indetectável	26	63,4	
Uso de HAART	34	82,9	
DM	3	7,3	
HAS	16	39,0	
IAM	4	9,6	
AVC	3	7,3	
Meningite	4	9,8	
Arritmia	6	14,6	
Total	41	100	

[∞] Exame obtido de 40 pacientes

A prevalência de demência foi de 24,4% (Erro Padrão: 4,07%). Desses, observou-se um caso de demência vascular e um caso de demência por neurocriptococose, que foram excluídos da análise estatística em comparação dos grupos cognitivos. A prevalência de demência associada ao HIV foi de 19,5%, equivalente a oito casos e de comprometimento cognitivo-motor menor foi de 33,3% (13 casos). Os exames de investigação etiológica para síndrome demencial apresentaram resultados normais, à exceção da tomografia de crânio. Cinco pacientes apresentaram prejuízo cognitivo associado à depressão.

Os domínios cognitivos mais frequentemente alterados (média de z-score abaixo de -2) em ordem decrescente foram: atenção seletiva (*Stroop*, cartela de cores), flexibilidade mental (*Teste de trilhas e Stroop*), habilidade motora (*Teste de trilhas e grooved pegboard*) e memória imediata e tardia (*teste aprendido de palavras de Rey*). A função cognitiva linguagem manteve-se dentro da média da população brasileira HIV negativa.

Os pacientes com DHIV, quando comparados aos demais grupos, apresentaram comprometimento estatisticamente significativo nos testes de *Rey A7* ($p= 0,038$), na *escala de Lawton* ($p= 0,004$) e no *Mini-exame* ($p= 0,027$). Os grupos DHIV e CCMM, em relação ao pacientes cognitivamente normais, apresentaram pior desempenho no *teste de fluência verbal* ($p= 0,026$), *span de dígitos* ordem direta e inversa ($p= 0,001$ e $0,028$, respectivamente), *teste de trilha A* ($p= 0,041$) e *teste de Rey A1 a A5*, $p= 0,001$ (tabela 3).

Tabela 3. Média e desvio padrão dos testes neuropsicológicos, de acordo com status cognitivo, HDT, 2007/ 2008.

Testes z-score	Estatus Cognitivo			
	Média (Desvio Padrão)			Valor de p
	Normal	CCMM/ CCD	DHIV	
Rey A7	-1.49 (1.48)	-2.27 (1.31)	-6.46 (5.50) §	0.038
Rey A1 to A5	-0.80 (1.48) §	-3.16 (1.93)	-4.17 (2.96)	0.001
Rey reconhecimento	0.29 (1.11)	-0.12 (1.13)	-0.09 (1.58)	0.657
Teste de Trilhas A	3.16 (4.19) §	6.80 (2.90)	7.33 (5.16)	0.041
Teste de Trilhas B	2.52 (3.04)	3.64 (1.45)	3.28 (2.25)	*
Pegboard dominante	2.83 (6.20)	5.28 (3.65)	6.71 (6.77)	0.297
Pegboard não-dominante	0.99 (1.77)	3.77 (3.97)	5.29 (6.04)	0.091
MMSE	-0.79 (3.07)	0.01 (0.79)	-3.92 (3.90) §	0.027
Stroop 1	4.37 (3.77)	8.87 (5.50)	13.60 (12.50)	0.151
Stroop 3	1.98 (3.42)	3.02 (2.60)	3.70 (5.28)	0.627
Fluência Verbal	1.02 (1.32) §	-0.14 (1.37)	-0.36 (0.95)	0.026
Lawton	0.66 (0.08)	0.45(0.54)	-1.34 (1.50) §	0.004
Escore Bruto				
Spam de Dígitos Direto	5.85 (0.89) §	4.67 (0.91)	4.00 (1.41)	0.001
Spam de Dígitos Inverso	3.77 (1.53) §	2.44 (0.98)	2.63 (1.68)	0.028
GDS	3.62 (1.71) §	6.10 (3.19)	6.88 (3.64)	0.043

CCMM: comprometimento cognitivo-motor menor; CCD: Comprometimento cognitivo associado a depressão

§ Grupo estatisticamente diferente dos demais sem marcação

* Não calculado P devido a pequeno número de casos total (16). Para este teste, foram excluídos casos de baixa acuidade visual e escolaridade abaixo de 4 anos. Idosos com baixa acuidade visual foram excluídos da análise para os *testes de trilha, stroop e pegboard* (5 casos).

A presença de sintomas depressivos prévios (relatados como antecedente de depressão) ou atuais, obtida por escala de depressão geriátrica ocorreu em 23 casos (53%), desses um indivíduo estava em uso de antidepressivo. Houve associação entre prejuízo cognitivo e presença de

sintomas depressivos com GDS>5 ($p= 0,043$). Os pacientes com DHIV que apresentaram sintomas depressivos não preenchiam critérios para depressão maior.

Queixas cognitivas (esquecimento, dificuldade de concentração, lentidão de raciocínio, desorientação) foram encontradas em 27 indivíduos (69,23% da amostra), sintomas motores (lentidão de marcha ou de movimento das mãos) em 30,8% dos casos e sintomas psíquicos (agressividade, choro imotivado, isolamento social, perda de interesses, agressividade) em 51,3% dos casos. Esses sintomas estiveram significativamente associados à DHIV e ao CCMM, $p= 0,001$; 0,003 e 0,039 respectivamente, (tabela 4).

Tabela 4. Características clínicas segundo status e teste exato de Fisher, HDT, 2007/ 2008

Variáveis	Status Cognitivo			p valor
	Normal	CCMM/ CCD	Demência	
	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	
Tabagismo atual	2 (15.4)	3 (16.0)	5 (2.5)	0.023
Hipertensão^a	7 (53.8)	7 (38.9)	1 (12.5)	0.180
Sintoma Motores	0	7 (38.0)	5 (62.5)	0.003
Sintomas Cognitivos	4 (30.8)	16 (88.9)	7 (87.5)	0.001
Sintomas Psíquicos	3 (23.1)	11 (61.1)	6 (75.0)	0.039
IMC				
Desnutrido (< 22)	2 (15.4)	4 (22.2)	6 (75.0)	
Eutrófico (22-27)	10 (76.9)	7 (38.9)	2 (25.0)	
Obeso (>27)	1 (7.7)	7 (38.9)	0 (0.0)	0.007
Triglicérides > 150mg/dL[†]	9 (69.2)	10 (71.4)	1 (14.3)	0.038
Total	13 (100.0)	18 (100.0)	8 (100.0)	

^a Antecedente médico relatado pelo paciente. [†]Ausência de em 5 casos em, que não havia informação sobre triglicérides

Os parâmetros laboratoriais de controle da infecção pelo HIV foram homogêneos entre os três grupos, com 78,9% da amostra apresentando CD4 acima de 200 células/mm³ e 67,6% dos casos com carga viral indetectável. Houve associação estatisticamente significante entre estado

nutricional e prejuízo cognitivo ($p= 0,007$), (tabela 4). Observou-se maior frequência de desnutrição, definida por IMC abaixo de 22, nos portadores de DHIV (75% dos casos) e de obesidade (IMC acima de 27) nos pacientes com CCMM (38,9%).

O antecedente de HAS não se associou a perda cognitiva. Já ter fumado ao longo da vida e tabagismo atual estiveram associados à DHIV de modo estatisticamente significativo ($p= 0,046$ e $0,023$ respectivamente). Outros fatores de risco para doença cardiovascular como antecedente de DM, IAM, AVC e arritmia estiveram presentes em baixa frequência nessa amostra, não sendo possível comparação estatística entre os grupos.

A hipertrigliceridemia apresentou-se de modo heterogêneo nessa amostra ($p= 0,038$), mostrou-se menos freqüente nos pacientes com demência e esteve associada à cognição normal e CCMM. O antecedente de dislipidemia somado a alterações no lipidograma (colesterol total >200 mg/dL ou LDL >160 mg/dL ou triglicérides >150 mg/dL) ocorreu em 69,4% dos casos.

DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar a prevalência de demência e CCMM em idosos HIV positivos. Os trabalhos internacionais com DHIV usam a idade acima de 50 anos para determinar população HIV positiva mais velha (como sugerido pelo *Center for Disease Control* norte-americano) e não a idade acima de 59 anos, ponto de corte definido pela Organização Mundial de Saúde para categorizar idoso. A demência por HIV e o CCMM foram encontrados em elevada prevalência (19,5% e 34,2%,

respectivamente) se comparadas a estudos nacionais com adultos jovens HIV positivos. Oliveira et al, ao investigar a frequência de doenças neurológicas em pacientes HIV positivos (média de idade 35,8 anos, 79% em uso de HAART) em um hospital terciário de referência de Minas Gerais (sudeste do Brasil), encontrou 4,6% de DHIV¹⁹. Fragoso et al, em uma série de 50 casos de jovens HIV positivos internados em um hospital de referência em Santos (São Paulo District, Brazil), descreveram 6% de DHIV. Esses trabalhos não usaram avaliação cognitiva sistemática e avaliaram pacientes internados, supostamente mais graves²⁰.

Maj et al, em 1994, realizaram um estudo transversal multicêntrico, com um dos braços em São Paulo, Brasil, em que foi utilizada uma bateria de testes neuropsicológicos em análise de 178 indivíduos adultos jovens (idade de 29 a 34 anos) HIV positivos, divididos em fase sintomática e assintomática da infecção. A prevalência de DHIV foi 6,5% em pacientes HIV positivos sintomáticos. De modo semelhante a nosso estudo, encontraram associação significativa entre queixas cognitivas e déficit neuropsicológico em indivíduos HIV positivos sintomáticos ($p < 0,001$). Quanto aos testes neuropsicológicos, o grupo HIV positivo sintomático apresentou piores escores nos testes *span de dígitos*, *trilha A* e *fluência verbal* e não observaram diferença entre os grupos quanto ao *grooved pegboard*²¹.

A Northeastern AIDS Dementia Cohort realizada de 1998 a 2002 avaliou 371 adultos HIV positivos, com média de idade 41,5 anos e escolaridade média 12 anos⁶. Observou prevalência de DHIV de 14%, 37%

e 44%, variando de acordo com o centro de estudo, e 36% de CCMM, frequências mais elevadas que o presente estudo possivelmente por ter incluído apenas pacientes em imunossupressão avançada. Estudo retrospectivo com 563 adultos soropositivos na Alemanha, avaliados de 1995 a 1998, constatou prevalência de DHIV de 17,1% em 1996 e de 11,2% em 1998²².

A população idosa HIV positivo está sob maior risco de apresentar prejuízo cognitivo por diagnóstico tardio da infecção, por características cerebrais do envelhecimento e por apresentar frequentemente comorbidades de risco para demência⁴.

O idoso apresenta alterações sensoriais (redução da acuidade visual, menor percepção de profundidade, redução acuidade auditiva) e alterações motoras que podem ser causa de perda funcional e cognitiva e que interferem na interpretação de testes cognitivos. Essas alterações sensitivo-motoras foram consideradas na interpretação dos testes neuro-psicológicos (padronizados por idade) e na análise de cada sujeito da pesquisa.

O envelhecimento cerebral está associado a comprometimento da memória episódica, prospectiva e memória de trabalho, prejuízo atencional, menor flexibilidade mental e declínio da velocidade motora, necessitando de maior tempo de reação para realizar tarefas mais complexas^{23,24}. Nesta população de idosos HIV positivos, observamos alterações em todos os âmbitos cognitivos descritos anteriormente, porém de modo acentuado, com medidas cognitivas significativamente abaixo das médias esperadas para população idosa normal ($z\text{-score} < -2$). Quanto à linguagem, o vocabulário é

uma das funções cognitivas mais preservadas na velhice e esteve também preservada em nossa casuística, embora com escores mais baixos para indivíduos com prejuízo cognitivo. Outro dado que poderia explicar a preservação da linguagem é o fato de este domínio cognitivo ser relacionado ao córtex, e as lesões cerebrais do HIV serem descritas como subcorticais, preservando as funções corticais.

Os sintomas depressivos mensurados por GDS >5 estiveram presentes em 14 casos (34,15%) e apenas um possuía diagnóstico de depressão e estava em uso de antidepressivo. Os transtornos depressivos em idosos da comunidade têm prevalência variando de 17-37% e a taxa de suicídio em idosos com depressão é duas vezes maior que na população geral²⁵. Estudo multicêntrico “*World Health Organization Neuropsychiatric AIDS Study*” observou depressão maior em 4 -18% dos pacientes HIV positivos sintomáticos. Asch et al avaliaram 1140 pacientes soropositivos e observaram 37% de depressão maior; desses, 45% não possuíam diagnóstico de depressão registrada em seus prontuários, demonstrando que são freqüentemente sub-diagnosticados²⁶.

O comprometimento cognitivo associado ao HIV cursa com sintomas psíquicos como apatia, inércia e irritabilidade, que podem ser confundidos com depressão^{9,27}. Neste estudo, os sintomas depressivos ocorreram mais freqüentemente nos grupos DHIV e CCMM ($p= 0,043$). Starace F et al²⁸, em estudo transversal com 429 participantes HIV positivos, constataram freqüência significativamente maior de sintomas depressivos em pacientes com AIDS (35.2%) quando comparados a sujeitos assintomáticos (12,8%), $p<0.001$. A depressão esteve fortemente associada à presença de queixas

cognitivas subjetivas ($p < 0.001$) e a abuso de drogas, mas não se associou ao prejuízo em testes neuropsicológicos, diferente do encontrado nesta amostra.

Uma das limitações do presente estudo foi não ter construído um grupo controle. A ausência de trabalhos nacionais de normatização para alguns testes cognitivos obriga-nos a padronização por publicações internacionais para os *testes de trilha, stroop, span de dígitos e grooved pegboard*, realizados com população diversa quanto à escolaridade e características sócio-culturais. Essa limitação justifica a baixa média de *z score* encontrada nesses testes. Para minimizar tal efeito e não superestimar a frequência do prejuízo cognitivo, a categorização dos pacientes considerou a presença de sintomas e de prejuízo funcional, não sendo suficiente a alteração na bateria neuropsicológica para classificar um caso como CCMM ou DHIV. Não procedemos à análise multivariada devido ao tamanho da amostra.

A função cognitiva resulta de fatores extrínsecos como nutrição, estado físico, treino cognitivo, profissão e idade. O estudo Whitehall II avaliou 6073 idosos por 10 anos, demonstrou forte associação entre fator social e cognição – quanto melhor condição sócio-econômica, melhor desempenho e mais lento o declínio cognitivo²⁹. No Brasil, existe uma tendência à disseminação da AIDS em mulheres e em população de menor escolaridade³, grupos mais suscetíveis a perda cognitiva. Este panorama epidemiológico pode mudar o perfil clínico da neuroaids no Brasil, com maior frequência de CCMM e demência.

Alguns fatores de risco para DHIV descritos na literatura como: sexo feminino, hemoglobina baixa e imunossupressão severa, uso de drogas

endovenosas e DM não foram observados nesta amostra possivelmente por baixa frequência dessas variáveis na amostra^{30,31}. O baixo peso, fator de risco associado a prejuízo cognitivo em AIDS³², esteve estatisticamente associado à DHIV neste estudo, mesmo em pacientes com bom controle laboratorial da infecção. Na era pós-HAART, a síndrome consumptiva continua sendo um importante fator prognóstico, apresenta-se mesmo em estágios compensados da doença, antes da imunossupressão grave e está associada a perda de força e pior status funcional³³.

A desnutrição em HIV é multifatorial: ingestão inadequada, má-absorção intestinal, distúrbios metabólicos, hipogonadismo e excesso de citocinas. A associação desnutrição – demência é também descrita fora do contexto da AIDS e relaciona-se a mau prognóstico³⁴. Guerin et al, em estudo prospectivo com 395 portadores de Alzheimer, observaram perda de peso grave associada à atividade inflamatória sistêmica (OR 2,4, IC 95%) e a intercorrências clínicas como doença aguda ou hospitalização (OR 6,8, IC 95%), situações frequentes no idoso HIV positivo³⁵.

No presente estudo, observou-se associação significativa entre tabagismo e DHIV. Tratando-se de estudo descritivo, não se pode fazer inferência causal entre esses fatores. O tabagismo é conhecido fator de risco cardiovascular e co-fator em doenças como demência vascular e AVC. Outro fator de risco para eventos vasculares, a hipertrigliceridemia ocorreu em 58,8% da amostra, nível três vezes mais elevado que na população geral de idosos³⁶. A obesidade foi mais frequente no grupo CCMM (38,9%), o dobro do observado por Marques et al em trabalho com 188 mulheres idosas soronegativas brasileiras³⁶ e oito vezes mais frequente que a

obesidade descrita em adultos HIV positivos³⁷. A obesidade e dislipidemia são parte da síndrome plurimetabólica desencadeada pelo uso crônico de HAART e associadas a aterosclerose, a maior risco de doença arterial coronariana e fator de risco para doença de Alzheimer^{38,39}.

Há evidências de que a prevalência de prejuízo cognitivo associado ao HIV, em sua forma leve a moderada, vem aumentando apesar do uso de HAART e do controle da viremia sérica^{6,40}. Alguns estudos descrevem possível associação entre DHIV e Doença de Alzheimer. Três situações poderiam justificar esta relação: o envelhecimento da população HIV positiva, o uso de HAART e seus efeitos colaterais e a neurovirulência do HIV, todos se associam de modo independente a maior deposição de proteína β -amilóide cerebral, mesma proteína descrita na etiologia da Doença de Alzheimer^{38,39}. Em nosso estudo, um caso apresentou atrofia bitemporal à tomografia de crânio, com perfil neuropsicológico compatível com doença subcortical e DHIV, sugerindo possível associação entre essas doenças.

CONCLUSÃO

O envelhecimento da população HIV positiva traz consigo novos desafios à neurociência e à prática clínica. Destacamos a existência de comorbidades em idosos, as queixas psíquicas e cognitivas, a maior frequência de distúrbios neurocognitivos associados ao HIV e o diagnóstico diferencial com depressão e outras demências.

Neste estudo, encontramos elevada prevalência de DHIV (19,5%) e de CCMM (33,3%). Trabalhos prospectivos com idosos soropositivos podem

elucidar a evolução natural do CCMM, a possível associação da DHIV com Alzheimer e o melhor tratamento dos distúrbios neurodegenerativos na era pós-HAART.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos pacientes que aceitaram participar desta pesquisa. Somos especialmente gratos aos colegas de trabalho e profissionais do HDT que nos ajudaram.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses. Este trabalho não teve patrocínio.

BIBLIOGRAFIA

1. Disponível em: <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/Epidemiology/epifactsheets.asp#B>, acessado em 28/02/2009.
2. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, Chequer P, Teixeira PR, Hearst N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS*. 2003 25;17 (11):1675-82.
3. Santos NJS, Tayra A, Silva SR, Buchalla CM, Laurenti R. A AIDS no Estado de São Paulo. As mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da vigilância epidemiológica. *Rev Bras Epidemiol* 2002; 5(3): 286-310.
4. Becker JT, Lopez OL, Dew MA, Aizenstein HJ. Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS*. 2004; 1;18 Suppl 1:S11-8
5. Valcour V, Paul R. HIV infection and dementia in older adults. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42(10):1449-54.
6. McArthur JC, McDermott MP, McClernon D, et al. Attenuated central nervous system infection in advanced HIV/AIDS with combination antiretroviral therapy. *Arch Neurol* 2004 ;61:1687-1696
7. Dore GJ, McDonald A, Li Y, Kaldor JM, Brew BJ; National HIV Surveillance Committee. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:1539-1545.
8. Ghafouri M, Amini S, Khalili K, Sawaya BE. HIV-1 associated dementia: symptoms and causes. *Retrovirology* 2006; 3:28.
9. McArthur JC, Haughey N, Gartner S, et al. Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease. *J Neurovirol* 2003;9:205-221.
10. McArthur JC. HIV dementia: an evolving disease. *J Neuroimmunol*. 2004;157(1-2):3-10.

11. Richardson JL, Martin EM, Jimenez N, Danley K, Cohen M, Carson VL, Sinclair B, Racenstein JM, Reed RA, Levine AM Neuropsychological functioning in a cohort of HIV infected women: importance of antiretroviral therapy. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002; 8(6):781-93.
12. Spreen O, Strauss,E. A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary. Second edition. New York: Oxford University Press; 1998.
13. Strauss, E, Sherman, EMS, Spreen, O, A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary. Third edition. New York: Oxford University Press. 2006.
14. Malloy-Diniz, Leandro Fernandes et al. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 2007, 29(.4): 324-329.
15. Brucki, S.M.D. and Rocha, M.S.G. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res*, 2004, 37(12):1771-1777.
16. Diniz, Breno Satler de Oliveira, Volpe, Fernando Madalena e Tavares, Almir Ribeiro Nível educacional e idade no desempenho no Miniexame do Estado Mental em idosos residentes na comunidade. *Rev. psiquiatr. clín.*, 2007,34 (1):13-17.
17. Paradela EM, Lourenço RA, Veras RP. Validation of geriatric depression scale in a general outpatient clinic. *Rev Saude Pública.* 2005; 39(6):918-23.
18. Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and Research case definitions for neurological manifestations of human immunodeficiency virus type-1 (HIV1) infection: report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology.* 1991; 41:778-785.

19. Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Guimaraes MD, Oliveira RC. 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.
20. Fragoso YD, Adamo APM, Bosco LP, Tavares CAF. Neurologic manifestations of AIDS: a review of fifty cases in Santos. *Sao Paulo Med J* 1998; 116 (3):1715-20.
21. Maj M, Satz P, Janssen R, Zaudig M, Starace F, D'Elia L, Sughondhabirrom B, Mussa M, Naber D, Ndeti D, et al. WHO Neuropsychiatric AIDS study, cross-sectional phase II. Neuropsychological and neurological findings. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51(1):51-61.
22. Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69(3):376-80.
23. Taussik I; Wagner, GP. Memória explícita e envelhecimento. In: Parente MAMP et al. *Cognição e Envelhecimento*. Porto Alegre: Artmed; 2006. p: 67-84.
24. Argimon II, Stein LM. Cognitive abilities in older seniors: a longitudinal study. *Cad Saude Publica*. 2005; 21(1):64-72.
25. Birrer RB, Vemuri SP. Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am Fam Physician*. 2004 15; 69(10):2375-82.
26. Asch SM, Kilbourne AM, Gifford AL, Burnam MA, Turner B, Shapiro MF, Bozzette SA; For the HCSUS Consortium. Underdiagnosis of depression in HIV: who are we missing? *J Gen Intern Med*. 2003; 18(6):450-60
27. Vázquez-Justo E, Rodríguez-Alvarez M. Influence of factors not related with HIV infection on neuropsychological performance of HIV-seropositive patients *Rev Neurol* 2002; 35:474-480

28. Starace F, Bartoli L, Aloisi MS, et al. Cognitive and affective disorders associated to HIV infection in the HAART era: findings from the NeurolCONA study. Cognitive impairment and depression in HIV/AIDS. The NeurolCONA study. *Acta Psychiatr Scand* 2002 ;106:20-26.
29. Brunner EJ. Social and biological determinants of cognitive aging. *Neurobiology of aging*. 2005; 26S: S17-S20.
30. Stern Y, McDermott MP, Albert S, Palumbo D, Selnes OA, McArthur J, Sacktor N, Schifitto G, Kieburtz K, Epstein L, Marder KS. Dana Consortium on the Therapy of HIV-Dementia and Related Cognitive Disorders. Factors associated with incident human immunodeficiency virus-dementia. *Arch Neurol*. 2001; 58(3):473-9.
31. De Ronchi D, Faranca I, Berardi D, et al. Risk factors for cognitive impairment in HIV-1-infected persons with different risk behaviors. *Arch Neurol* 2002; 59:812-818
32. McArthur JC, Brew BJ, Nath A .Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005; 4:543-555.
33. Salomon J, De TP, Melchior JC Nutrition and HIV infection. *Br J Nutr*. 2002; 87 Suppl 1:S111-9.
34. González-Gross M, Marcos A, Pietrzik K. Nutrition and cognitive impairment in the elderly. *Br J Nutr*. 2001 Sep;86(3):313-21.
35. Guérin O, Andrieu S, Schneider SM, Milano M, Boulahssass R, Brocker P, Vellas B. Different modes of weight loss in Alzheimer disease: a prospective study of 395 patients. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82(2):435-41.
36. Marques AP, Arruda IK, Espírito Santo AC, Raposo MC, Guerra MD, Sales TF. Prevalence of obesity and associated factors in elderly women. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005; 49(3):441-8.
37. Mehta R, Loredó B, Sañudo ME, Hernández-Jiménez S, Rodríguez-Carranza SI, Gómez-Pérez FJ, Rull JA, Aguilar-Salinas CA. Epidemiology of

the metabolic abnormalities in patients with HIV infections. *Rev Invest Clin.* 2004; 56(2):209-21.

38. Alisky JM. The coming problem of HIV-associated Alzheimer's disease. *Med Hypotheses.* 2007; 69(5):1140-3.

39. Xu J, Ikezu T. The Comorbidity of HIV-Associated Neurocognitive Disorders and Alzheimer's Disease: A Foreseeable Medical Challenge in Post-HAART Era. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2008 Nov 19.

40. Neuenburg JK, Brodt HR, Herndier BG, Bickel M, Bacchetti P, Price RW, Grant RM, Schlote W. HIV-related neuropathology, 1985 to 1999: rising prevalence of HIV encephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31(2):171-7.

ARTIGO 2

Demência associada ao HIV em idosos: aspectos clínicos e tomográficos.

A ser enviado para a revista International Psychogeriatrics

Demência associada ao HIV em idosos: aspectos clínicos e tomográficos.

Silva, ETB ¹; Caixeta, L ².

1. Médica Geriatria, mestranda em Doenças infecto-parasitárias pela Universidade Federal de Goiás.
2. Doutor em Neurologia, Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Goiás.

RESUMO

A idade avançada por si é um preditor de síndromes neuropsiquiátricas. Os portadores de HIV acima de 50 anos estão sob maior risco de desenvolver prejuízo cognitivo associado ao HIV. O objetivo deste trabalho é descrever as características clínicas e tomográficas da demência associada ao HIV na era pós-HAART. Método: Realizou-se estudo descritivo em que oito idosos ambulatoriais portadores de DHIV foram avaliados através de coleta de dados sócio-demográficos, avaliação clínica, neurológica, realização de bateria de testes neuropsicológicos e de tomografia de crânio. Resultados: A média de idade foi de 71 anos, dosagem de CD₄ média de 407,87 células/mm³. A maioria dos casos apresentou demência leve. A tríade clássica da DHIV foi observada: alterações cognitivas - lentidão psicomotora, alteração de memória e de atenção; alterações psiquiátricas - depressão, isolamento social, agressividade; e comprometimento motor: lentidão de movimentos, instabilidade postural. A tomografia de crânio evidenciou atrofia cortical em todos os pacientes, sendo restrita à região frontal em cinco casos. Prejuízo cortical representado por discalculia, disfunção executiva, alterações visuo-espaciais e alterações de linguagem foi freqüente, sugerindo padrão clínico misto cortical/ subcortical em idosos portadores de DHIV.

Palavras-chave: demência; HIV; idoso; distúrbios cognitivos; tomografia.

Abreviações: DHIV: demência associada ao HIV; HAART: terapia anti-retroviral altamente ativa.

ABSTRACT

Old age is a predictor of neuropsychiatric disorders. Over-fifty-year-old people with HIV are under a greater risk of developing cognitive impairment associated with HIV. Our aim here is to describe the clinical and tomographic characteristics of dementia associated with HIV in post-HAART era. Method: A descriptive study was carried out with eight elderly admitted to hospital with DHIV. Their social-demographic data, clinical and neurological evaluation, a neuropsychological battery of tests and tomographic brain images were analyzed. Results: Their average age was 71 years old and average CD4 of 407,8cells/mm³. Mild dementia was detected in most cases. The classical DHIV triad was observed: cognitive changes – slow psychomotor reaction time, memory and attention changes; psychiatric changes – depression, social isolation, aggression and motor impairment, slowness of movement, postural instability. Brain images showed cortical atrophy in all patients but restricted to frontal lobes in five cases. Cortical injury showed by dyscalculia, executive dysfunction, visual-spatial change and language deficits were frequent, suggesting a mixed cortical/sub-cortical clinical presentation in DHIV elderly patients.

Key words: dementia; HIV; olders; cognitive disorders; tomographic brain images

INTRODUÇÃO

Na década de 80, introdução da AIDS no cenário mundial, esta síndrome caracterizava-se por uma doença de jovens e homossexuais, de classe média, brancos, com taxa de crescimento de 80% ao ano¹ e um curso progressivo para óbito em alguns meses ou anos. Esse panorama mudou rapidamente na última década após a introdução dos anti-retrovirais altamente ativos (HAART), conferindo queda na mortalidade por Aids e mudança do perfil epidemiológico da doença. Houve disseminação da infecção entre mulheres, entre indivíduos de menor nível sócio-econômico e entre faixas etárias mais elevadas ^{2,3}.

A idade avançada por si só é preditor de síndromes neuropsiquiátricas. Os portadores de HIV acima de 50 anos estão sob maior risco de desenvolver prejuízo cognitivo associado ao HIV ^{4,5}. Becker et al em estudo longitudinal com 290 sujeitos HIV positivos e 124 controles encontraram 22% de prevalência de DHIV em indivíduos acima de 50 anos, versus 9% em soropositivos mais jovens⁴. Valcour et al em estudo transversal com 202 pacientes soropositivos encontraram frequência de 25,2% de DHIV em indivíduos acima de 50 anos, estatisticamente maior que entre os sujeitos mais jovens (13,7%) ⁶.

A DHIV foi descrita inicialmente em 1986, como uma doença de progressão rápida que evoluía de lentidão psicomotora para demência, mutismo acinético e coma ^{7,8}. Em 1987 o Center for Diseases Control assumiu sua relevância clínica e classificou a DHIV como uma doença definidora da Aids ⁹. O uso de zidovudina reduziu a incidência da doença para 21,1/1000 pessoas-ano em 1992 e, com o uso disseminado do HAART,

essa incidência foi reduzida pela metade após 1996, dados da coorte norte-americana MACS, com 2734 homossexuais masculinos acompanhados de 1990 a 1998 ¹⁰. É interessante notar que a queda da incidência de DHIV foi menor que a taxa de redução de outras afecções do SNC como criptococose, toxoplasmose e linfoma ^{10,11}. Houve aumento da proporção de casos de prejuízo cognitivo associado diretamente ao HIV.

O HIV penetra no sistema nervoso central em fases precoces da doença, através de macrófagos infectados - o chamado mecanismo cavalo de Tróia. A lesão neuronal da DHIV ocorre por neurotoxicidade direta das proteínas virais Tat e Gp120 e através da cascata inflamatória desencadeada pelas virotoxinas^{12,13}. Ocorre lesão da árvore dendrítica e apoptose neuronal. Os sítios de predileção do HIV no início da doença são: hipocampo, lobo frontal, substância branca periventricular e gânglios da base, sendo este o substrato anatômico que categoriza a DHIV como demência subcortical ^{13,14}.

A DHIV caracteriza-se por declínio cognitivo, alterações comportamentais e sintomas motores ¹⁵⁻¹⁷. A história natural da DHIV vem mudando com a terapia antiretroviral combinada, passando a apresentar-se por: evolução insidiosa, casos mais leves, sintomas flutuantes, maior sobrevida, apresentação mesmo em pacientes com CD4 mais elevado, sintomas corticais e não apenas subcorticais ^{5,18}.

A resposta ao tratamento da DHIV com terapia antiretroviral combinada é variável: pode haver remissão completa, progressão lenta da doença ou flutuação de sintomas ¹⁷⁻¹⁹. Estudos anátomo-patológicos demonstram que a forma grave da encefalopatia pelo HIV tem sido menos freqüente no período

pós HAART ²⁰. Welch & Morse realizaram estudo retrospectivo com 669 pacientes soropositivos ambulatoriais em fase avançada da doença, atendidos de 1996 a 2001, em Louisiana, Estados Unidos. A DHIV esteve entre as seis doenças definidoras de AIDS mais incidentes no último ano de vida (frequência de 91,8%), sugerindo que a DHIV continua a ter impacto na mortalidade por AIDS ²¹.

Estudos recentes sugerem que a prevalência de DHIV está aumentando na era pós HAART ^{5,18}. Dore JG et al confirmam esta tendência ao relatar aumento significativo na proporção de casos de DHIV (de 5.2% no período de 1993-1995 para 6.8% de 1996-2000), refletindo aumento da sobrevida desses pacientes (de 12 meses no primeiro período para 48 meses de 1996-2000) ²².

A DHIV está associada à pior adesão ao tratamento, incapacidade funcional, desemprego e pior prognóstico ^{23,24}. Poucos estudos consideram a associação entre HIV, envelhecimento e distúrbios neuropsiquiátricos. O objetivo deste trabalho é descrever as características clínicas e tomográficas de idosos HIV positivos portadores de DHIV.

MÉTODO

Descreve-se uma série de oito pacientes HIV positivos atendidos consecutivamente no ambulatório do Hospital de Doenças Tropicais do Estado de Goiás de novembro de 2007 a setembro de 2008. Os critérios de inclusão foram: portadores de um teste *Elisa* positivo e teste *Western blot* confirmatório para HIV, idade maior ou igual a 60 anos e diagnóstico de DHIV de acordo com os critérios da AAN ²⁵. Foram excluídos aqueles com

demência previamente à Aids, retardo mental, transtornos psicóticos e os pacientes em delirium.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Doenças Tropicais do Estado de Goiás. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes, após informação de modo claro e simples sobre a pesquisa.

Os pacientes foram avaliados quanto aos antecedentes médicos e hábitos de vida; responderam a questionário de sintomas neuropsíquicos abrangendo: dificuldade de concentração, esquecimento, isolamento social, dificuldade de aprender coisas novas, lentidão de raciocínio, lentidão para usar as mãos ou deambular, perda de iniciativa, desorientação espacial e temporal, choro imotivado, desinteresse por coisas que gostava, e agressividade verbal ou física. Foram submetidos a bateria de testes neuropsicológicos e a exame físico neurológico. Realizamos revisão de prontuário para obtenção de exames laboratoriais. Os exames de investigação etiológica compreenderam: sorologia para sífilis, dosagem de vitamina B12 e ácido fólico, dosagem de TSH e T4 livre, exames de função hepática e renal.

Foram utilizados sete testes para avaliação cognitiva. O *Teste de trilhas A e B* que avalia flexibilidade mental, atenção e habilidade motora. Ele requer que se conectem círculos numerados em ordem crescente (parte A) e números e letras em ordem alternada (parte B) ²⁶. O *Span de dígitos* ordem inversa e direta avalia memória de trabalho e atenção, em que os sujeitos recebem verbalmente uma seqüência de dígitos e devem repeti-la na mesma ordem ou na ordem inversa, em grau crescente de dificuldade. O

Teste Victoria Stroop avalia atenção seletiva e flexibilidade cognitiva. Foram utilizados apenas o cartão de pontos (nomear a cor em que os pontos estão pintados o mais rápido possível) e o cartão de palavras coloridas (ler palavras de cores pintadas em cores contrastantes)²⁷. O *Teste aprendido de palavras de Rey* mede aprendizado verbal e memória através de uma lista de 15 palavras²⁸. O *teste de fluência verbal* avalia linguagem e função executiva, em que se pede que o paciente nomeie animais no período de um minuto²⁹. O *mini-exame do estado mental (MEEM)* é um teste de triagem amplamente utilizado para detectar perda cognitiva em idosos, em que são avaliados orientação temporoespacial, registro, memória de curto prazo, atenção, cálculo, linguagem e praxia construcional^{30,31}. O *Grooved Pegboard* é um teste de controle motor fino e velocidade em que o sujeito insere pinos em uma prancha o mais rápido possível, com mão dominante e após com a mão não dominante²⁷.

Para a avaliação funcional, foi utilizada a escala *de atividade instrumentais de vida diária de Lawton*, versão com nove itens²¹. A pesquisa de sintomas depressivos foi feita através da *Escala de Depressão Geriátrica* (GDS), versão de 15 itens. Admitimos ponto de corte acima de cinco para depressão possível³².

Os pacientes foram submetidos à tomografia de crânio com contraste, utilizando-se tomógrafo Siemens, modelo somaton, AR SP/STAR 40/80.

RESULTADOS

Foram avaliados oito pacientes portadores de DHIV, com média de idade de 71 anos, escolaridade média 6,5 anos, sete deles do sexo masculino, a maioria de raça caucasiana, e a forma de contágio predominante foi via heterossexual. Seis pacientes estavam em uso de HAART, quatro com carga viral indetectável e apenas um com contagem de CD4 abaixo de 200 células/mm³ (tabela 1). Os exames de investigação etiológica: sorologia para sífilis, dosagem de vitamina B12 e ácido fólico, dosagem de TSH e T4livre, exames de função hepática e renal apresentaram resultados normais.

A maioria dos pacientes apresentava demência leve, um caso foi classificado como demência moderada, de acordo com os critérios da Associação Americana de Neurologia ²⁵. Seis pacientes relataram necessidade de cuidador, sendo este realizado por filha ou esposa. Todos apresentavam prejuízo funcional medido pela *escala de atividade instrumentais de vida diária de Lawton*.

Os sintomas neurocognitivos mais freqüentes foram, em ordem decrescente: déficit de concentração, esquecimento, bradifrenia, isolamento social, lentidão motora, perda de interesses, perda de iniciativa e agressividade. Sintomas depressivos, com GDS acima do ponto de corte 5 estiveram presentes em quatro casos, nenhum deles apresentava critérios de depressão maior. Nenhum paciente usava antidepressivo (Gráfico 1).

Em análise dos antecedentes médicos, o caso 7 relatou acidente vascular cerebral seis anos antes da pesquisa, confusão mental e distúrbio

de marcha à época do evento, com remissão completa. O exame de imagem deste paciente não evidenciou lesão cortical seqüelar, mas sim atrofia frontal, ventriculomegalia posterior e leucoaraiose periventricular. Dois casos apresentaram episódio de confusão mental prévia auto-limitado durante intercorrência clínica e internação hospitalar, porém não estavam em delirium no momento do diagnóstico de demência. O diagnóstico de DHIV ou prejuízo cognitivo não constava dos prontuários médicos. Não se constatou antecedente de traumatismo crânio-encefálico com perda de consciência, epilepsia, meningite ou parkinsonismo.

À avaliação neuropsiquiátrica, observou-se pior desempenho (média de z-score abaixo de -2) em: *teste de aprendizado de palavras de Rey* itens A1 a A5 e item A7 (memória imediata e tardia, respectivamente), *teste de trilhas* e de *Stroop* (flexibilidade mental e atenção seletiva), *grooved pegboard* (habilidade motora), *MEEM* (avaliação cognitiva global) e escores baixos no *span de dígitos ordem direta e inversa* (atenção e memória de trabalho). O *teste de fluência verbal* (linguagem) e o *teste de aprendizado de palavras de Rey* reconhecimento mantiveram-se dentro da média da população brasileira HIV negativa (tabela 2).

Os subitens do *MEEM* que mais frequentemente estiveram alterados, em ordem decrescente, foram: cálculo (100% dos casos), memória de evocação (87,5% dos casos), orientação temporal (75% dos casos), orientação espacial (50% dos casos), linguagem e praxia representada por prejuízo em compreensão de comando verbal (62,5% dos casos) e apenas linguagem –prejuízo em leitura - em 57,14% dos casos, e escrever uma frase, (em 42,8%), desconsiderando um sujeito com baixa acuidade visual.

A cópia do desenho (praxia) esteve alterada em três casos (42,8%), desconsiderando um caso com baixa acuidade visual.

Ao exame neurológico, foram encontrados mais freqüentemente, em ordem decrescente: presença de reflexos primitivos, lentidão motora e instabilidade postural. Três pacientes apresentaram sinal de Babinski, reflexos osteo-tendíneos exaltados e rigidez (gráfico 2).

Observou-se atrofia cortical em todos os pacientes (figura 1). Em cinco casos, a atrofia estava restrita à região frontal. Em um caso encontramos atrofia de lobos temporais (caso 5). O perfil neuropsicológico deste paciente apresenta padrão de demência subcortical: memória imediata e tardia alteradas, função executiva comprometida (trilha B e span de dígitos), mantendo memória de reconhecimento, orientação temporoespacial e fluência verbal normais (tabela 3).

O caso 2 apresentou calcificações em gânglios da base bilateral. Em avaliação clínica, observamos que convive com o HIV há 13 anos, apresentava tremor grosseiro em mãos e pés e parestesia em membros inferiores há 5 anos -previamente aos sintomas cognitivos- roda dentada bilateral, sintomas depressivos e sintomas psicóticos tipo alucinações táteis (síndrome de Ekbom).

DISCUSSÃO

Diferente do que se observa nas demências degenerativas, 87,5% dos casos de DHIV apresentados eram do sexo masculino, porcentagem acima do esperado se considerarmos a distribuição da AIDS por sexo: proporção

homem/mulher 2:1. Em estudo transversal realizado com 41 idosos no HDT, em 2008, observamos que 75% eram do sexo masculino, dado semelhante ao encontrado por Potts et al., em estudo transversal, em Pernambuco que relataram: 10,8% dos casos de AIDS notificados eram idosos e desses, mais de 75% do sexo masculino. Esses dados sugerem uma predominância da DHIV em homens além do esperado pela distribuição por sexo da AIDS na velhice ³³.

A maioria dos nossos pacientes (sete casos) descreveu contágio com o HIV por via heterossexual, forma de contágio predominante no Brasil, na atualidade ^{2,33}. Não houve relato de uso de drogas ou de contágio via homossexual, diferente do perfil da AIDS descrito em trabalhos norte-americanos ou europeus ^{3,34}.

A escolaridade média dos casos foi de 6,5 anos, considerada baixa se comparada à escolaridade média de países desenvolvidos, onde são realizados a maioria dos estudos em DHIV. Trabalhos nacionais afirmam que a AIDS espalhou-se, na última década, para camadas da população socialmente menos favorecida ². O nível sócio-econômico mais baixo está freqüentemente associado à menor escolaridade, pior acesso a informação e aos serviços de tratamento e prevenção em AIDS. Indivíduos com menor escolaridade estão mais vulneráveis a exposição ao HIV por desinformação e ao diagnóstico tardio da doença, sendo por vezes a DHIV a manifestação inicial do quadro ²⁴.

Com aumento do número de casos de AIDS entre idosos, seja devido ao envelhecimento populacional, seja pelo aumento da expectativa de vida

dos portadores de HIV, demência por AIDS cada vez mais será um importante diagnóstico diferencial de perda cognitiva na velhice.

A apresentação clínica predominante da DHIV nos idosos estudados foi de demência subcortical: alterações psiquiátricas como sintomas depressivos, isolamento social, agressividade; sintomas cognitivos e motores como lentidão psicomotora e menor controle motor fino, déficit atencional, pior memória de trabalho, prejuízo de memória recente e tardia, preservando memória de reconhecimento. Sintomas corticais também foram freqüentes como discalculia, disfunção executiva, alterações visuo-espaciais. A linguagem, função cortical, geralmente preservada em doenças subcorticais, esteve alterada em avaliação pelo *MEEM* e em três pacientes através do teste de *fluência verbal*. Este padrão de acometimento cortical e subcortical em indivíduos HIV positivos em uso de HAART descrito em estudos nos EUA ^{35,36}.

Metade da amostra apresentou sintomas depressivos, avaliados por *GDS*, embora nenhum tenha apresentado depressão maior. Os sintomas depressivos são comuns em distúrbios subcorticais ^{37,38} e, assim como os sintomas cognitivos, podem remitar com o tratamento antiretroviral. Em indivíduos soropositivos cognitivamente normais, alteração no *inventário de depressão de Beck* e alterações motoras da DHIV foram preditoras de déficit neurológico global, de modo independente ³⁹. A depressão maior é freqüente em indivíduos soropositivos (varia de 4 a 37% dos casos) ⁴⁰ e pode ser causa de prejuízo cognitivo, chamada pseudodemência depressiva, cuja apresentação neuropsicológica mimetiza as demências subcorticais - prejuízo atencional e lentidão de processamento mental, disfunção de

memória de trabalho, reversíveis com uso de antidepressivo ^{37,41}. A depressão, assim como o alcoolismo e a hepatite C podem ser um co-fator para a perda cognitiva e devem ser abordados ²⁵.

Encontramos atrofia cortical frontal em 71,4% dos casos e ventriculomegalia em 28,6%. O envelhecimento e a infecção pelo HIV determinam de modo independente atrofia cerebral progressiva ^{42,43}. Podemos notar que o padrão de atrofia cortico-subcortical descrito em jovens com DHIV persiste em idosos. Neste estudo, não encontramos alterações de imagem que sugerissem associação de outras doenças neurológicas como Alzheimer ou demência vascular, exceto no caso 5, que apresentou atrofia bitemporal, podendo estar relacionada à co-morbidade com Doença de Alzheimer.

A alteração clássica ao exame de imagem é de hipersinal de substância branca periventricular, ventriculomegalia e atrofia de núcleo caudado em estágios mais avançados da doença ^{44,45}. A atrofia cortical também é descrita em indivíduos HIV positivos não demenciados. Thompson et al em trabalho com 26 pacientes HIV positivos não demenciados, descrevem atrofia em giro sensitivo-motor e pré-motor, além de alterações degenerativas de substância branca ⁴⁶. O mesmo autor, em trabalho com 30 pacientes soropositivos relata atrofia de corpo caloso e ventriculomegalia frontal ⁴⁷. O cérebro de idosos soronegativos também pode sofrer atrofia pelo processo de envelhecimento - há redução de até 3% do peso cerebral/década após os 50 anos de idade e, comparados com os jovens, os idosos têm perda de até 12% do lobo frontal ⁴⁸. Nossos achados podem se relacionar tanto ao envelhecimento cerebral quanto a infecção

pelo HIV e estão limitados pela ausência de um grupo controle e pela menor sensibilidade da tomografia de crânio em comparação aos estudos com ressonância nuclear magnética.

A ausência de avaliação anatomopatológica dos casos é uma limitação do estudo. Outra limitação é ter sido utilizada a padronização de alguns testes neuropsicológicos por publicações internacionais (*Stroop*, *Span de dígitos*, *Trilha e Grooved pegboard*), devido à ausência de padronização brasileira para esses testes.

A perda cognitiva em idosos HIV positivos é um desafio diagnóstico, devendo ser excluídas outras demências freqüentes no envelhecimento como demência vascular, doença de Alzheimer e Doença de Parkinson ⁴⁹. O idoso HIV positivo está sob maior risco de apresentar co-morbidades como disfunção tireoidiana, deficiência de vitamina B12, doenças cardiovasculares, que por si causam prejuízo cognitivo ^{4,50}. O delirium, causado por distúrbios metabólicos, polifarmácia, infecções oportunistas ou antiretrovirais, é também um diagnóstico a ser considerado¹⁵.

Neste estudo, encontramos um paciente com antecedente de acidente vascular cerebral e dois com antecedentes de delirium, situações clínicas que aumentam o risco de demência e podem alertar o clínico para investigação e seguimento neurológico desses pacientes, visando o diagnóstico precoce de prejuízo cognitivo ⁵¹. Observamos ausência de relato de demência nos prontuários desses pacientes, possivelmente por sub-diagnóstico da doença, que se encontrava em fase inicial em 87,5% dos casos aqui relatados. O diagnóstico tardio de DHIV em idosos pode decorrer da baixa suspeição de demência ou do preconceito de que a velhice está

naturalmente associada à apatia, ao esquecimento, ou dificuldades motoras, sintomas iniciais da DHIV.

A metade dos pacientes em nosso estudo apresentava carga viral indetectável e CD4 elevado e, mesmo com a infecção sob controle laboratorial, desenvolveram DHIV. É possível que a inflamação crônica cerebral desencadeada pelo HIV mantenha-se após o vírus ser erradicado a níveis séricos indetectáveis ^{19,52}, contribuindo para a fisiopatologia da DHIV.

A demência mais freqüente na população idosa é a Doença de Alzheimer (DA). Alguns estudos apontam uma possível associação entre DHIV e DA nos indivíduos soropositivos em uso de HAART ^{19,53}. O HIV induz inflamação crônica e depósito de β -amilóide no cérebro. Os antiretrovirais, especialmente inibidores de protease, podem colaborar para o acúmulo desse peptídeo¹⁹ e por outro lado, promovem efeitos colaterais metabólicos como aumento de resistência a insulina, lipodistrofia e aumento de risco cardiovascular, todos fatores de risco para DA ⁵³. O envelhecimento cerebral por si acarreta aumento de interleucina-6 e maior ativação da micróglia ⁵⁴. Em conjunto, essas alterações poderiam explicar os freqüentes achados de comprometimento cognitivo associado ao HIV em indivíduos com bom controle da infecção.

CCONCLUSÃO

O estudo apresentou uma série de casos de idosos HIV positivos com DHIV em fase leve a moderada. Foram evidenciadas alterações subcorticais e corticais como discalculia, disfunção executiva, alterações visuo-espaciais e alterações de linguagem.

A tríade clássica da DHIV em jovens foi observada nesta população de idosos: alterações cognitivas - lentidão psicomotora, alteração de memória e de atenção; alterações psiquiátricas - depressão, isolamento social, agressividade; e comprometimento motor - lentidão de movimentos, instabilidade postural e reflexos osteo-tendíneos exaltados. Os achados tomográficos revelaram atrofia cortical inespecífica. Embora o exame de imagem tenha se apresentado inespecífico, ele coincide com os achados tomográficos do idoso com demência leve e assemelha-se à tomografia de crânio de jovens com DHIV. Ressaltamos que a síndrome demencial tem diagnóstico clínico e o exame de imagem é essencial para o diagnóstico diferencial.

A presença de DHIV em pacientes com carga viral e CD₄ controlados levanta duas questões: o sistema nervoso central não estaria sendo adequadamente tratado ou existe associação fisiopatológica de DHIV com outras doenças neurodegenerativas em idosos HIV positivos.

O desafio diagnóstico da síndrome demencial em idosos com AIDS requer assistência de profissionais capacitados, em equipe multidisciplinar. Estudos prospectivos com idosos HIV positivos devem ser estimulados para melhor compreensão da DHIV.

BIBLIOGRAFIA

1. Lieberman R. J. HIV in older Americans: an epidemiologic perspective. *Midwifery Womens Health*. 2000; 45(2):176-82.
2. Santos NJS, Tayra A, Silva SR, Buchalla CM, Laurenti R. A aids no Estado de São Paulo. As mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da vigilância epidemiológica. *Rev Bras Epidemiol* 2002; 5(3): 286-310.
3. Kohli R, Klein RS, Schoenbaum EE, Anastos K, Minkoff H, Sacks HS. Aging and HIV infection. *J Urban Health*. 2006; 83(1):31-42
4. Becker JT, Lopez OL, Dew MA, Aizenstein HJ. Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS*. 2004; 1;18 Suppl 1:S11-8
5. Valcour V, Paul R. HIV infection and dementia in older adults. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42(10):1449-54.
6. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, Holck P, Grove J, Sacktor N. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology* 2004;63(5):822-827
7. Weisberg LA, Ross W. AIDS dementia complex. Characteristics of a unique aspect of HIV infection. *Postgrad Med*. 1989; 86(1):213-20.
8. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol*. 1986; 19(6):517-24.
9. Centers for Disease Control. Revision of the CDC Surveillance Case Definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome. *MMWR* 1987;36 (Suppl 1S): S1-S15.
10. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, Kleeberger C, Selnes OA, Miller EN, Becker JT, Cohen B, McArthur JC; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology*. 2001;56 (2):257-60.

11. Dilley JW, Schwarcz S, Loeb L, Hsu L, Nelson K, Scheer S. The decline of incident cases of HIV-associated neurological disorders in San Francisco, 1991-2003. *AIDS*. 2005; 19(6):634-5.
12. Wallace DR. HIV Neurotoxicity: Potential therapeutic interventions. *J Biomed Biotechnol* 2006; 2006(3):1-10.
13. Dubé B, Benton T, Cruess DG, Evans DL. Neuropsychiatric manifestations of HIV infection and AIDS. *J Psychiatry Neurosci*. 2005; 30(4):237-46.
14. Ghafouri M, Amini S, Khalili K, Sawaya BE. HIV-1 associated dementia: symptoms and causes. *Retrovirology* 2006; 3:28.
15. Almeida SM, Letendre S, Ellis R. Human immunodeficiency virus and the central nervous system. *Braz J Infect Dis* 2006; 10(1):41-50.
16. Eggers Ch; German Neuro-AIDS Working Group. HIV-1 associated encephalopathy and myelopathy. *J Neurol*. 2002; 249(8):1132-6.
17. McArthur JC, Brew BJ, Nath A .Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005; 4:543-555.
18. McArthur JC, McDermott MP, McClernon D, et al. Attenuated central nervous system infection in advanced HIV/AIDS with combination antiretroviral therapy. *Arch Neurol* 2004 ;61:1687-1696.
19. Xu J, Ikezu T. The Comorbidity of HIV-Associated Neurocognitive Disorders and Alzheimer's Disease: A Foreseeable Medical Challenge in Post-HAART Era. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2008 Nov 19. [Epub ahead of print]
20. Neuenburg JK, Brodt HR, Herndier BG, Bickel M, Bacchetti P, Price RW, Grant RM, Schlote W. HIV-related neuropathology, 1985 to 1999: rising prevalence of HIV encephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 ;31(2):171-7.

21. Welch K, Morse A. The clinical profile of end-stage AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. Adult Spectrum of Disease Project in New Orleans. AIDS Patient Care STDS. 2002; 16(2):75-81.
22. Dore GJ, McDonald A, Li Y, Kaldor JM, Brew BJ; National HIV Surveillance Committee. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2003; 17:1539-1545.
23. McArthur JC, Haughey N, Gartner S, et al. Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease. J Neurovirol 2003;9:205-221.
24. Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, et al. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. J Int Neuropsychol Soc 2004;10:317-331.
25. Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and Research case definitions for neurological manifestations of human immunodeficiency virus type-1 (HIV1) infection: report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Neurology. 1991; 41:778-785.
26. Spreen O, Strauss,E. A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary. Second edition. New York: Oxford University Press; 1998.
27. Strauss, E, Sherman, EMS, Spreen, O, A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary. Third edition. New York: Oxford University Press. 2006.
28. Malloy-Diniz, Leandro Fernandes et al. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. Rev. Bras. Psiquiatr., 2007, 29(.4): 324-329.

29. Brucki, S.M.D. and Rocha, M.S.G. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res.* 2004, 37(12):1771-1777.
30. Brucki, S. M.D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2003, 61 (3B):777-781.
31. Diniz, Breno Satler de Oliveira, Volpe, Fernando Madalena e Tavares, Almir Ribeiro. Nível educacional e idade no desempenho no Miniexame do Estado Mental em idosos residentes na comunidade. *Rev. psiquiatr. clín.*, 2007,34 (1):13-17.
32. Paradela EM, Lourenço RA, Veras RP. Validation of geriatric depression scale in a general outpatient clinic. *Rev Saude Publica.* 2005; 39(6):918-923.
33. Pottes FA, de Brito AM, Gouveia GC, Araújo EC, Carneiro RM. Aids and aging: characteristics of cases aged 50 years or more in the State of Pernambuco, from 1999 to 2000. *Rev Bras Epidemiol.* 2007; 10(3):338-351.
34. Chiesi A, Vella S, Dally LG, Pedersen C, Danner S, Johnson AM, Schwander S, Goebel FD, Glauser M, Antunes F, et al. Epidemiology of AIDS dementia complex in Europe. AIDS in Europe Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996 ;11(1):39-44.
35. 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.
36. McArthur JC. HIV dementia: an evolving disease. *J Neuroimmunol.* 2004;157(1-2):3-10.
37. Turner MA, Moran NF, Kopelman MD. Subcortical dementia. *Br J Psychiatry.* 2002; 180:148-51.
38. Casanova-Sotolongo P, Casanova-Carrillo P, Casanova-Carrillo C. Dementia associated with AIDS. *Rev Neurol* 2002; 34:781-787.

39. Robinson-Papp J, Byrd D, Mindt MR, Oden NL, Simpson DM, Morgello S; Manhattan HIV Brain Bank. Motor function and human immunodeficiency virus-associated cognitive impairment in a highly active antiretroviral therapy-era cohort. *Arch Neurol*. 2008; 65(8):1096-101.
40. Asch SM, Kilbourne AM, Gifford AL, Burnam MA, Turner B, Shapiro MF, Bozzette SA; For the HCSUS Consortium. Underdiagnosis of depression in HIV: who are we missing? *J Gen Intern Med*. 2003; 18(6):450-60.
41. Xavier, FMF. O transtorno cognitivo da depressão geriátrica ou a “pseudodemência depressiva” do idoso. In: Parente MAMP et al. *Cognição e Envelhecimento*. Porto Alegre: Artmed; 2006. p: 67-84.
42. Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, Asada T, Uno M. Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22(9):1680-5.
43. Stout JC, Ellis RJ, Jernigan TL, Archibald SL, Abramson I, Wolfson T, McCutchan JA, Wallace MR, Atkinson JH, Grant I. Progressive cerebral volume loss in human immunodeficiency virus infection: a longitudinal volumetric magnetic resonance imaging study. HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Arch Neurol*. 1998; 55(2):161-8.
44. Offiah CE, Turnbull IW. The imaging appearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients. *Clin Radiol*. 2006; 61(5):393-401.
45. Manji H, Miller R. The neurology of HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75 Suppl 1:i29-35.
46. Thompson PM, Dutton RA, Hayashi KM, Toga AW, Lopez OL, Aizenstein HJ, Becker JT. Thinning of the cerebral cortex visualized in HIV/AIDS reflects CD4+ T lymphocyte decline. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(43):15647-52.
47. Chiang MC, Dutton RA, Hayashi KM, Lopez OL, Aizenstein HJ, Toga AW, Becker JT, Thompson PM. 3D pattern of brain atrophy in HIV/AIDS

visualized using tensor-based morphometry. *Neuroimage*. 2007 .1;34(1):44-60.

48. Drachman DA. Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease. *Neurology*. 2006; 67(8):1340-52.

49. Manfredi R. HIV infection and advanced age emerging epidemiological, clinical, and management issues. *Ageing Res Rev* 2004; 3(1):31-54.

50. Ress B. HIV disease and aging. The hidden epidemic. *Crit Care Nurse*. 2003; 23(5):38-42.

51. Truman B, Ely EW. Monitoring delirium in critically ill patients. Using the confusion assessment method for the intensive care unit. *Crit Care Nurse*. 2003 Apr;23 (2):25-36.

52. Wang T, Rumbaugh JA, Nath A. Viruses and the brain: from inflammation to dementia. *Clin Sci (Lond)*. 2006 ; 110(4):393-407.

53. Alisky JM. The coming problem of HIV-associated Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*. 2007; 69(5):1140-3.

54. Finch CE, Morgan TE. Systemic inflammation, infection, ApoE alleles, and Alzheimer disease: a position paper. *Curr Alzheimer Res*. 2007; 4(2):185-9.

Tabela 1. Número e proporção de pacientes estudados segundo características laboratoriais e clínicas, HDT, 2007/ 2008

Variáveis	Nº	%	Média (DP)
Anos de convívio com HIV	-	-	7,6 (5,3)
Contágio	-	-	-
Heterossexual	7	-	-
Transusão de sangue	1	-	-
CD4 em células/mm ³	-	-	407,9 (348,9)
CD4 < 200 células/mm ³	1	12,5	12,5
Carga Viral Indetectável *	4	57,4	57,4
Uso de HAART	6	75,0	75,0
Uso de BZD e Antipsicótico	1	12,5	12,5
Total	8	100	

* Não se obteve Carga viral de um paciente

Tabela 2. Testes neuropsicológicos dos pacientes estudados, média e desvio padrão, HDT, 2007/ 2008

Testes Neuropsicológicos	Média (desvio padrão)	
	Score Bruto	Z-Score
Rey A7	3,7 (2,6)	6,5 (5,5)
Rey A1 a A5	26,6 (7,2)	-4,2 (2,9)
Rey reconhecimento	8,6 (4,3)	-0,08 (1,6)
Trilha A	147,1 (76,5)	7,3 (5,2)
Trilha B	219,8 (71,8)	3,3 (2,3)
Pegboard dominante	156,7 (71,1)	6,7 (6,8)
Pegboard não-dominante	160,6 (82,3)	5,3 (6,0)
Mini-exame	20,1 (5,2)	-3,9 (3,9)
Stroop 1	47,7 (26,1)	13,6 (12,5)
Stroop 3	63,9 (43,0)	-3,7 (5,3)
Fluência verbal	12,0 (3,0)	-0,4 (0,9)
Lawton	19,6 (5,5)	-1,3 (1,5)
Spam de Dígitos D*	4,0 (1,4)	*
Spam de Dígitos I*	2,6 (1,7)	*
GDS*	6,9 (3,6)	*

* z-score não calculado

Tabela 3. Distribuição de achados clínicos e tomográficos por caso, HDT 2007/2008

Casos	Anos de estudo	Sintomas	Testes NP alterados	Sinais Neurológicos	Tomografia de Crânio
1	4	cognit.	Rey, MEEM, Trilha, pegboard stroop, F. Verbal, Span D; I	Ausentes	ALF e ventriculomegalia
2	0	motor, cognit.	Rey, Trilha, stroop, Span D; I	R. primitivos, parkins.	ALF, calcificação G. base
3	15	cognit., psiqt.	Rey, MMSE, Trilha, pegboard, stroop, Span D; I	R. primitivos, parkins.	ALF
4	16	motor, cognit., psiqt.	Rey, MEEM, Trilha, pegboard, stroop, F. Verbal, Span D; I	R. primitivos, S. Localização	ALF
5	5	motor, cognit., psiqt.	Rey, Trilha, pegboard, stroop, Span D; I	S. Localização, disartria alteração de marcha	AL Temporal
6	7	motor, cognit., psiqt.	Trilha, pegboard, MEEM, stroop, Span D; I	R. primitivos, parkins.	A. global, l.lacunares, VP, leucoaraiose,
7	1	psiqt.	Rey, MEEM, Trilha, stroop, pegboard, Span D; I	R. primitivos, S. Localiz.	ALF leucoaraiose e VP
8	4	motor, cognit., psiqt.	Rey, MEEM, Span D; I	R. primitivos, S. Localiz., Defct. marcha,	Não realizada

*Caso 8 não realizou Stroop, Pegboard e Teste de Trilhas por baixa acuidade visual.

Caso 2 não realizou pegboard por tremor de mãos

Cognit.: sintomas cognitivos; psiqt.: sintomas psiquiátricos

Rey: teste auditivo verbal de Rey A1 a A5; Span D; teste Span de dígitos ordem direta; Span I: teste de span de dígitos ordem inversa.

R. primitivos: reflexos primitivos; Défct marcha: alteração de marcha; parkins.: parkinsonismo

ALF: atrofia de lobos frontais leve; VP: ventriculomegalia posterior; A. global: atrofia global

AL Temporal: atrofia de lobo temporal

Figura 1. Frequência de sintomas neuropsiquiátricos e motores ,HDT2007/2008

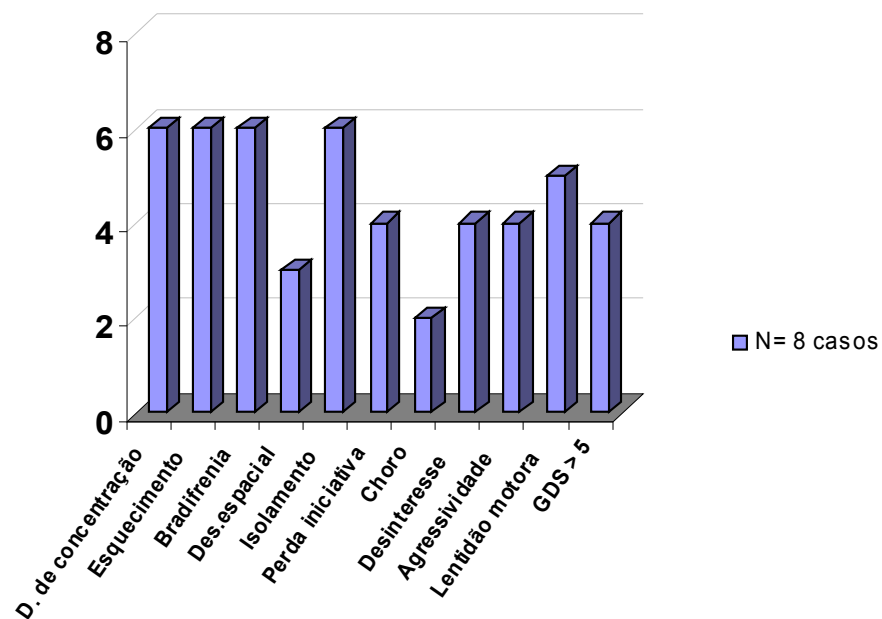


Figura 2. Frequência de alterações neurológicas ao exame físico HDT2007/2008

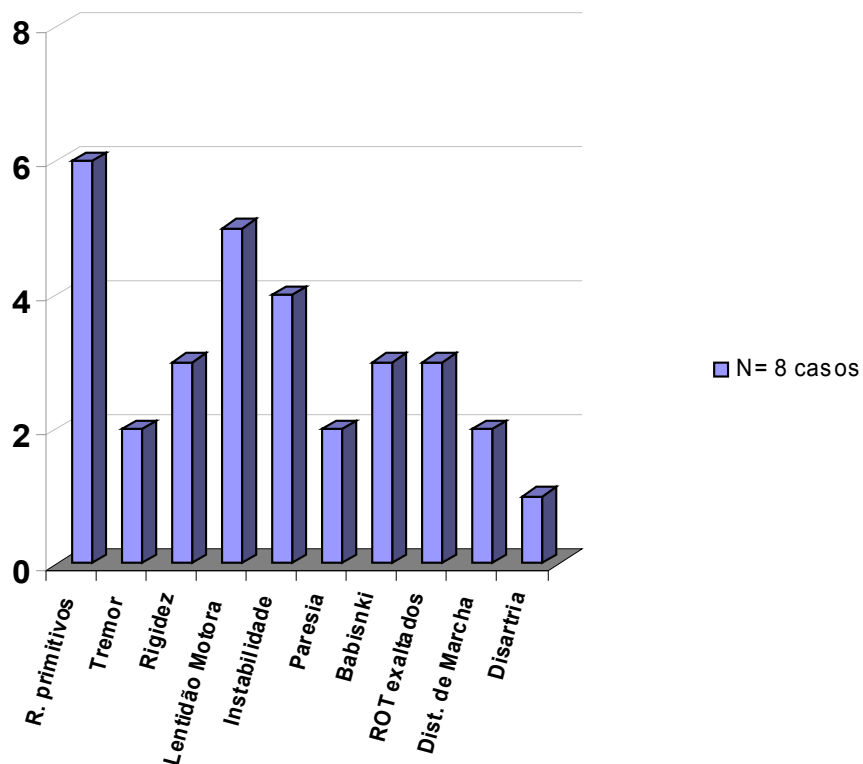
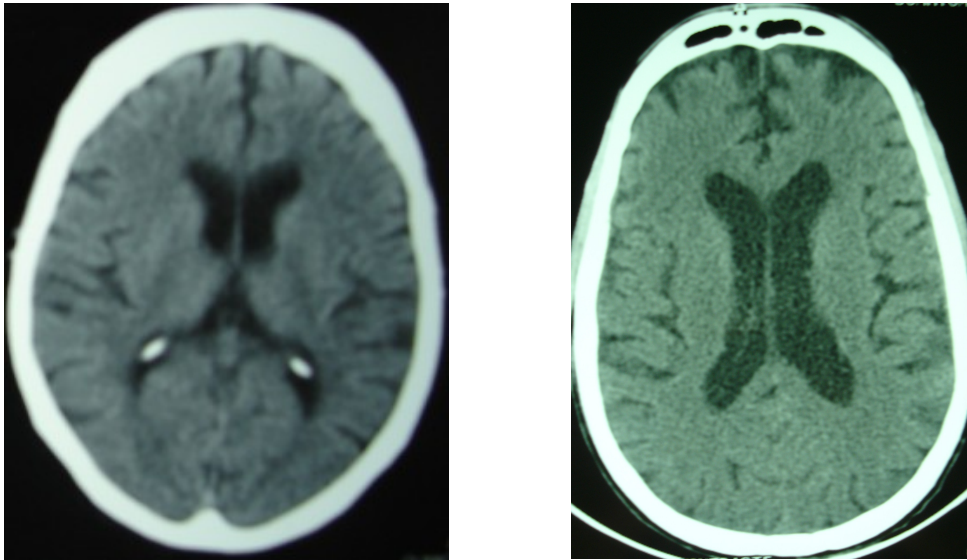


Figura 3. Achados tomográficos dos casos 1 e 3, HDT, 2007/2008



Atrofia frontal leve e ventriculomegalia em ambos os casos

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este é o primeiro estudo nacional a identificar a prevalência de demência associada ao HIV em idosos. O predomínio do sexo masculino e a forma de contágio predominantemente heterossexual encontradas foram semelhantes ao observado em trabalhos nacionais com idosos HIV positivos.

Apesar da elevada prevalência de DHIV (19,5%) e de CCMM (33,3%) em nossa casuística, nenhum paciente com DHIV apresentava registro de demência em seus prontuários, o que sugere sub-diagnóstico da doença.

Os âmbitos cognitivos mais frequentemente alterados nos pacientes com DHIV e CCMM foram: memória imediata e tardia, atenção, memória de trabalho, controle motor fino e flexibilidade mental. Encontramos elevada frequência de sintomas depressivos (53%). Os sintomas cognitivos, psíquicos e motores e o prejuízo funcional estiveram estatisticamente associados a CCMM e DHIV.

A maioria dos sintomas clínicos da DHIV encontrados em jovens também foi observada nesta população de idosos: alterações cognitivas como lentidão psicomotora, alteração de memória e de atenção; alterações psiquiátricas como depressão, isolamento social e agressividade; e comprometimento motor representado por lentidão de movimentos, instabilidade postural e reflexos osteo-tendíneos exaltados. Como peculiaridade da DHIV em idosos, observamos a presença de sintomas corticais (discalculia, disfunção executiva, alterações visuo-espaciais e alterações de linguagem), mesmo em fase inicial da demência, apresentação pouco freqüente na população HIV mais jovem. Os achados

tomográficos encontrados foram atrofia cortical frontal e ventriculomegalia, semelhantes ao descrito em jovens.

O tabagismo, conhecido fator de risco para demência vascular, esteve associado de modo estatisticamente significativa a DHIV ($p= 0,02$) e poderia ser um co-fator para o prejuízo cognitivo em idosos soropositivos.

A desnutrição esteve presente em 29,3% dos casos e associou-se estatisticamente a DHIV. Essa proporção de desnutrição se elevou para 75% entre os pacientes com demência associada ao HIV, associação já descrita na literatura. A hipertrigliceridemia ocorreu em 58,8% dos casos, possivelmente associada ao uso de HAART.

A elevada frequência de distúrbios nutricionais e metabólicos nessa população aponta a necessidade de avaliação integral desses pacientes. Sugere-se uma mudança de paradigma do atendimento ao idoso com AIDS, com o objetivo de proporcionar o restabelecimento funcional e metabólico do paciente e não apenas o controle laboratorial da infecção.

É importante destacar o sub-diagnóstico do comprometimento cognitivo em nossa amostra. A identificação tardia de DHIV determina complicações como pior qualidade de vida do paciente e do cuidador, pior prognóstico e maiores custos com assistência. Esses dados nos permitem apontar a necessidade de capacitações continuadas aos profissionais de saúde e a importância do atendimento multidisciplinar ao idoso soropositivo.

ANEXOS:

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Seção I – Dados Sócio Demográficos:

REGISTRO

Fone:

1. Nome:

SEXO:

2. Qual sua idade? _____ Qual sua data de

nascimento? ____/____/____

3. Entre essas que eu vou dizer, qual o Sr. considera ser sua cor ou
raça: branco, pardo, amarela, preta ou indígena?

(a) Branco

(b) Não-branco

4. O Sr é solteiro, casado, viúvo ou divorciado/separado?

(a) Solteiro

(b) Separado/divorciado

(c) Casado

(d) Viúvo

5. O senhor precisa de alguém que lhe ajude e acompanhe em casa e
em atividades fora de casa? _____ SIM _____ NÃO

5.1 Quem é a principal pessoa que lhe fornece esses cuidados?

(a) Cônjuge

(b) Filha

(c) Irmão

(d) Vizinho

(e) Amigo

(f) Cuidador Formal

6. O Sr estudou? ____ SIM ____ NÃO Por quantos
anos? _____

7. Há quanto tempo o Sr sabe ter HIV? _____

8. Forma de contágio:

(1) Homossexual

(2) Heterossexual

(3) Drogas EV

(4) Transfusão de sangue

(5) Ignorado

Seção II – Antecedentes Médicos:

O Sr já foi acometido de alguma dessas doenças?

2.1 Diabetes Mellitus	(1) SIM	(2) NÃO
2.2. HAS	(1) SIM	(2) NÃO
2.3. Dislipidemia	(1) SIM	(2) NÃO
2.4 IAM	(1) SIM	(2) NÃO
2.5 AVC	(1) SIM	(2) NÃO
2.6 Arritmia	(1) SIM	(2) NÃO
2.7 Convulsão	(1) SIM	(2) NÃO
2.8. Parkinson	(1) SIM	(2) NÃO
2.9 Meningite	(1) SIM	(2) NÃO
2.10 TCE com perda de consciência	(1) SIM	(2) NÃO
2.11 Doenças psiquiátricas prévias	(1) SIM	(2) NÃO
2.14 Dificuldade de aprendizado	(1) SIM	(2) NÃO
2.15 Depressão	(1) SIM	(2) NÃO

2.16. O senhor usa quais medicações?

AZT	Abacavir-ABC	Estavudina d4T
Lamivudina	Nevirapina	Delarvidina
Ritonavir	Lopinavir	Indinavir
Zalatabina-ddC	Didanosina ddl	Efavirenz
Nelfinavir	Amprenavir	Saquinavir
Anti-depressivo	Benzodiazepínico	Anti-psicótico
Anti-histamínico	Hipoglicemiante	Hipolipemiante

2.17. O Senhor fuma ou já fumou? _____ SIM _____ NÃO, nunca fumou.

2.18. O Sr usa ou já usou bebidas alcoólicas? _____ SIM _____ NÃO

Parou há _____ anos

Quanto o Sr bebia? () socialmente () diariamente

O que o Sr bebe/bebia? () cerveja () destilados

2.19. O Sr usa ou já usou drogas EV? _____ SIM _____ NÃO

Seção III – Aspectos do Diagnóstico Cognitivo

No último mês, o Sr notou algum desses sintomas?

3.1 Dificuldade de concentrar-se	(1) SIM	(2) NÃO
3.2 Esquecimento fácil	(1) SIM	(2) NÃO
3.3 Tendência a isolar-se	(1) SIM	(2) NÃO
3.4 Dificuldade de aprender coisas novas	(1) SIM	(2) NÃO
3.5 Lentidão de raciocínio	(1) SIM	(2) NÃO
3.6 Lentidão para andar ou usar as mãos	(1) SIM	(2) NÃO
3.7 Perda de iniciativa	(1) SIM	(2) NÃO
3.8 Perde em locais conhecidos	(1) SIM	(2) NÃO
3.9 Esquece datas	(1) SIM	(2) NÃO
3.10 Choro sem motivo	(1) SIM	(2) NÃO
3.11 Deixou de fazer coisas que gostava	(1) SIM	(2) NÃO
3.12 Agressividade física ou verbal	(1) SIM	(2) NÃO

Testes Neuropsicológicos:

3.13 Teste de aprendizagem auditivo- verbal de Rey:

Eu vou ler uma lista de palavras. Quero que o Sr preste atenção e repita as que o Sr lembrar. Não precisa ser na mesma sequência.

Lista A A1 A2 A3 A4 A5 Interferenc. B1 A6

A7

Tambor						Carteira			
Cortina						Guarda			
Sino						Ave			
Café						Sapato			
Escola						Forno			
Pai						Montanha			
Lua						Óculos			
Jardim						Toalha			
Chapéu						Nuvem			
Cantor						Barco			
Nariz						Carneiro			
Peru						Canhão			

Cor						Lápis			
Casa						Igreja			
Rio						Peixe			

3.14 Extensão de Dígitos:

<p>“Eu vou dizer alguns números. Escute com atenção e repita quando eu terminar de falar”</p> <p>16</p> <p>95</p> <p>283</p> <p>419</p> <p>5273</p> <p>6917</p> <p>26158</p> <p>49327</p> <p>715294</p> <p>681495</p> <p>8472936</p> <p>6185347</p> <p>Escore de ordem direta: _____</p>	<p>“ Eu vou dizer outro números. Quando terminar, quero que o Sr repita na ordem inversa</p> <p>15</p> <p>29</p> <p>742</p> <p>518</p> <p>3948</p> <p>6274</p> <p>95631</p> <p>47352</p> <p>835291</p> <p>294171</p> <p>5927163</p> <p>8362517</p> <p>Escore da ordem inversa _____</p>
--	---

3.15 Mini-exame do estado mental:

1. Orientação temporal (0-5): ANO – ESTAÇÃO - MÊS – DIA - DIA DA SEMANA
2. Orientação espacial (0-5): ESTADO – RUA - CIDADE - LOCAL - ANDAR
3. Memória Imediata (0-3): nomear: PENTE - RUA – CANETA
4. Cálculo - tirar 7 (0-5): 100-93-86-79-65
5. Memória de evocação (0-3): três palavras anteriores: PENTE – RUA -

CANETA

6. Linguagem 1 (0-2): nomear um RELÓGIO e uma CANETA

7. Linguagem 2 (0-1): repetir: NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ

8. Linguagem 3 (0-3): siga o comando: Pegue o papel com a mão direita, dobre-o ao meio, coloque-o em cima da mesa.

9. Linguagem 4 (0-1): ler e obedecer: FECHE OS OLHOS

10. Linguagem 5 (0-1): escreva uma frase completa

.....

11. Linguagem 6 (0-1): copiar o desenho.



3.16 Teste de Trilhas A: Tempo em segundos: _____

3.17 Teste de trilhas B: Tempo em segundos: _____

3.18 Teste de Stroop

Quero que o Sr me diga a cor em que estão pintadas as letras abaixo:

XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX

Tempo em segundos: _____

Gostaria que o Sr lesse a cor em que estão pintadas as palavras abaixo:

AMARELO	AZUL	VERMELHO	VERDE
VERMELHO	VERDE	AMARELO	AZUL
AZUL	AMARELO	VERMELHO	VERDE
AZUL	VERMELHO	VERDE	AMARELO
VERDE	AMARELO	AZUL	VERMELHO

VERMELHO**AMARELO****AZUL****VERDE**

Tempo em segundos: _____

3.19 Teste de Fluência Verbal:

Eu gostaria que o Sr. falasse todos os animais que o Sr. Se lembra no prazo de um minuto. Pode ser qualquer tipo de animal.

3.20 Grooved Pegboard:

	Mão Dominante	Mão não Dominante
Tempo em segundos	_____	_____
Quedas	_____	_____
Acertos	_____	_____

3.13 Teste de aprendizagem de Rey:

Evocação(A7): Daquela primeira lista de palavras que repetimos cinco vezes, de quais o Sr. ainda se lembra?

Lista de reconhecimento:

3.20 Escala de Depressão Geriátrica Abreviada de Yesavage:

PERGUNTAS	RESPOSTAS	PONTOS
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 de 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	
TOTAL DE PONTOS		

Seção IV - Exame Físico

EXAME FÍSICO

4.1 Peso _____ Kg

4.3 IMC: _____ Kg/m²

4.2 Altura _____ m

EXAME NEUROLÓGICO:

4.4 Reflexos primitivos (1) SIM (2) NÃO

4.5 Sinais parkinsonianos:

4.5.1 Tremor (1) SIM (2) NÃO

4.5.2 Rigidez (1) SIM (2) NÃO

4.5.3 Instabilidade postural (1) SIM (2) NÃO

4.5.4 Lentidão de movimentos (1) SIM (2) NÃO

4.6 Sinais de localização: (1) SIM (2) NÃO

4.6.1 Paresia (1) SIM (2) NÃO

4.6.2 Babinski (1) SIM (2) NÃO

4.6.3 Desvio rima (1) SIM (2) NÃO

- | | | |
|---|--------------|------------|
| 4.6.4 Reflexos exaltados | (1) SIM | (2) NÃO |
| 4.7 Marcha | (1) Alterada | (2) Normal |
| 4.8 Movimentos involuntários | (1) SIM | (2) NÃO |
| 4.9 Disartria | (1) SIM | (2) NÃO |
| 4.10 Disfagia | (1) SIM | (2) NÃO |
| 4.11 Incontinência Urinária ou fecal | (1) SIM | (2) NÃO |
| 4.7. Alterações de humor: | | |
| 4.7.1 Deprimido | (1) SIM | (2) NÃO |
| 4.7.2 Exaltado | (1) SIM | (2) NÃO |
| 4.7.3 Eutímico | (1) SIM | (2) NÃO |

Seção V - Exames Complementares

5.1 Contagem de CD4: _____ Data: _____
 ____/____/____

5.2 Carga Viral: _____ Data: _____
 ____/____/____

5.3 LÍQUOR: _____ Data: _____
 ____/____/____

- | | | |
|-----------------|-----------------------------------|------------------------|
| 5.3.1 Proteínas | (1) Normal | (2) > 50 mg/dL |
| 5.3.2 Glicose | (1) Normal | (2) < 45 mg/dL |
| 5.3.3 Citologia | (1) Normal | (2) Aumento Linfócitos |
| | (3) Aumento de Polimorfonucleares | |
| 5.3.4 Cultura | (1) Negativa | (2) Criptococo |
| | (3) CMV | (4) Outros |

5.3.5 Sorologia (1) Negativa (2) VDRL
(3) Criptococo (4) Toxoplasmose (5) Outras

5.3.6 Carga Viral no Líquor _____

5.4 HEMOGRAMA: Hb _____ Ht _____ Data ____/____/____

5.5 LIPIDOGRAMA: Col total _____ LDL _____ Triglic _____ Data
____/____/____

5.5 TOMOGRAFIA ou RNM DE CRÂNIO: Data:
____/____/____

5.4.1 Atrofia	(1) SIM	(2) NÃO
5.4.2 Lesões Expansivas	(1) SIM	(2) NÃO
5.4.3 Microangiopatia periventricular	(1) SIM	(2) NÃO
5.4.4 Infartos Lacunares	(1) SIM	(2) NÃO
5.4.5 Infarto Cortical/ subcortical	(1) SIM	(2) NÃO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____ RG _____,
fui informado sobre uma pesquisa no Hospital de Doenças
Tropicais de Goiânia (HDT) com idosos portadores de HIV/AIDS,
intitulada: "Síndrome demencial em idosos HIV +: prevalência e
fatores associados".

Fui informado que esta pesquisa vai investigar com que
frequência idosos com HIV/AIDS têm problemas de memória e
perda de capacidade intelectual, chamada demência. Ela vai
estudar essa doença e suas possíveis causas. Com esse
conhecimento, os médicos ficarão mais atentos para procurar e
tratar desde o início esses sintomas em idosos HIV +.

Caso concorde em participar da pesquisa, responderei a

um questionário, tendo a liberdade para deixar de responder as questões que não desejar. Terei que responder a perguntas para avaliar minha memória, minha capacidade de compreender e de me comunicar com outras pessoas.

Não há nenhuma possibilidade de riscos, prejuízo ou desconfortos, que possam ser provocados pela atual pesquisa e não haverá nenhum tipo de gratificação financeira pela sua participação na mesma. As avaliações serão feitas no dia da consulta de rotina no HDT.

Fui informado que a avaliação do estado mental e emocional do idoso HIV+ faz parte do bom atendimento a esses pacientes e permite tratamento mais precoce e eficaz. A minha participação nesse estudo também trará informações para o conhecimento sobre a AIDS. Caso seja detectada demência, serei encaminhado para investigação e tratamento de rotina com neurologista.

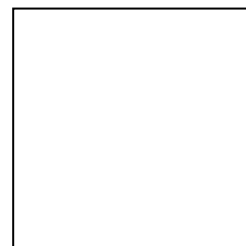
Terei acesso às informações que solicitar no início e durante o andamento do estudo, podendo entrar em contato com a pesquisadora principal Dra. Emanuela Torreão Brito e Silva pelo telefone 3201-3630 ou pessoalmente nos ambulatorios do HDT. Poderei recusar-me a participar ou retirar-me da pesquisa a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo a meu atendimento no HDT. Também fui informado que meu nome ou qualquer dado que possa me identificar não serão divulgados, sendo do conhecimento apenas dos pesquisadores.

Se achar necessário, poderei pedir esclarecimentos sobre esta pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Materno Infantil pelo telefone 3201-3314, local onde o trabalho foi aprovado.

Declaro que estou ciente de todas as informações prestadas e que concordo em participar deste estudo.

Goiânia, _____, de _____ de _____.

Assinatura dactiloscópica:



Assinatura do Participante

Assinatura do Responsável Legal ou do Cuidador

Assinatura do Pesquisador Principal