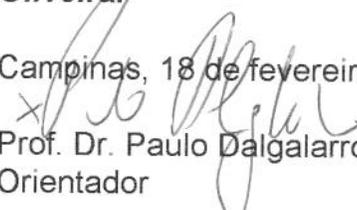


MARIA DO CARMO MARTINS DE OLIVEIRA

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, Área Saúde Mental da aluna **Maria do Carmo M. de Oliveira.**

Campinas, 18 de fevereiro de 2002.


Prof. Dr. Paulo Dalgarrondo
Orientador

***A EVOLUÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E PSICOPATOLÓGICA
EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HIV/AIDS***

CAMPINAS

2002

i

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

MARIA DO CARMO MARTINS DE OLIVEIRA

***A EVOLUÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E PSICOPATOLÓGICA
EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HIV/AIDS***

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para a obtenção do título de
Doutor em Ciências Médicas, área de Saúde Mental*

ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO DALGALARRONDO

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. ROGÉRIO DE JESUS PEDRO

CAMPINAS

2002

UNIDADE Be
Nº CHAMADA T/UNICAMP
OL4e
V _____ EX _____
TOMBO BCI 49975
PROC 16-83710 0
C _____ D X _____
PREÇO R\$ 11,00
DATA _____
Nº CPD _____

CM00170456-5

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

BIB ID 247009

OL4e

Oliveira, Maria do Carmo Martins de

A evolução neuropsicológica e psicopatológica em pacientes com infecção pelo HIV. / Maria do Carmo Martins de Oliveira. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador : Paulo Dalgarrondo, Rogério de Jesus Pedro
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Depressão mental. 2. Ansiedade. 3. Neuropsiquiatria. 4. Testes psicológicos. 5. Aids. 6. HIV (Vírus). I. Paulo Dalgarrondo. II. Rogério de Jesus Pedro. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Paulo Dalgalarrodo

Membros:

1. Beatriz Tess

2. Sumaia Inaty Smaira

3. Heleno Rodrigues Corrêa Filho

4. Marcelo de Carvalho Ramos

5. Paulo Dalgalarrodo

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, área de concentração em Saúde Mental da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 18/02/2002

2002318.66

DEDICATÓRIA

Teus, ó SENHOR,
são a grandeza, o poder,
a glória, a majestade e o esplendor,
pois tudo o que há
nos céus e na terra é teu.
Teu ó SENHOR, é o reino;
tu estás acima de tudo.
A riqueza e a honra vêm de ti;
tu dominas sobre todas as coisas.
Nas tuas mãos estão a força e o poder
para exaltar e dar forças a todos.
(NVI: I Cr.29:11/12).

AGRADECIMENTOS

Ao Orientador Prof. Dr. Paulo Dagalarrondo, pelo exemplo de profissionalismo, pelos ensinamentos, interesse e apoio em todas as etapas deste trabalho. Meu sincero agradecimento.

Ao Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro que nos permitiu desenvolvermos o projeto dentro de um projeto já coordenado por ele e, sobretudo, por sua cooperação de boa vontade durante todo o trabalho. Muito obrigada.

Ao colega neurologista, Dr. Augusto César Penalva de Oliveira meus agradecimentos por desenvolver este trabalho em parceria comigo, o que me permitiu amadurecimento como pesquisadora e também por compartilhar sua experiência sempre presente em todas as etapas deste trabalho.

À infectologista Dra. Mônica Jacques de Moraes pela sua disponibilidade em ajudar com esclarecimentos com respeito à clínica da infecção pelo HIV.

À Andreia Furlan Barbosa, Roselene Martes Silva Palmeira, Maria Victória Thompson, Valdir Ferreira, Claudia Cristina dos Santos Zambon, funcionários do GPD pelo auxílio prestado durante a coleta de dados.

À minha família, especialmente à Mônica Martins Moreira, Antônio Martins Moreira e Juraci Martins Rocha por serem fonte de apoio e incentivo.

Aos meus amigos Evandro e Nilcéia Lopez, Christiane Rached Aburad, Raquel Ribeiro, Maraju Francisco Chagas, Silvana Aparecida Marquez, João Marcos, Flaviane Penteado por seu companheirismo e apoio em oração durante a realização deste trabalho.

Ao grupo do Irmãos Penteado: Afrânio de Carvalho Mendes, Andrea Nakata, Erica Cintra Mariano, Maria Helena Morelli Sallum, Mauricio Pinho Micaela e Rosana Kesrouani por sua compreensão e ajuda.

À Dra. Meire Soldeira e Dra Lucélia Chiavegato pela amizade e apoio durante a realização deste trabalho.

À Comissão de Pesquisa – Estatística da FCM da UNICAMP, na pessoa de Helymar Machado, pela sua disponibilidade, interesse, paciência e competência na análise estatística dos dados.

Aos pareceristas anônimos pelas correções e sugestões que vieram contribuir com a melhoria deste trabalho.

À FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelo seu auxílio científico e financeiro

Ao laboratório Merk por financiar o ensaio clínico que possibilitou esta pesquisa.

Meu agradecimento especial a todos os pacientes que com boa vontade se submeteram às avaliações, pois, sem eles, este trabalho não poderia ser realizado.

“Não há limites para a produção de livros, e estudar demais deixa exausto o corpo. Agora que já se ouviu tudo, aqui está a conclusão: Tema a Deus e obedeça os seus mandamentos, porque isso é essencial para o homem .”

Salomão

(VI a .C)

	PÁG
RESUMO	<i>xli</i>
1. INTRODUÇÃO: O FENÔMENO AIDS	45
1.1. Histórico.....	47
1.2. Etiopatogenia.....	47
1.3. Epidemiologia.....	49
1.4. A aids no Brasil.....	51
1.5. Classificação da Infecção pelo HIV.....	52
2. ASPECTOS PSIQUIÁTRICOS DA INFECÇÃO PELO HIV	55
2.1. Considerações Iniciais.....	57
2.2. Transtornos Psiquiátricos associados à infecção pelo HIV.....	58
2.2.1. Transtorno de Ajustamento.....	58
2.2.2. Transtornos de Ansiedades.....	58
2.2.3. Transtornos do Sono.....	59
2.2.4. Transtornos Depressivos.....	60
2.2.5. Transtornos Maníacos.....	62
2.2.6. Transtornos Psicóticos.....	62
2.2.7. Abuso e/ou Dependência à Drogas.....	63
2.2.8. Delirium.....	64
2.3. Aspectos neuropsicológicos e psicopatológicos da infecção pelo HIV.....	65
2.3.1. Complexo cognitivo motor relacionado ao HIV (CCMHIV).....	65
2.3.2. Alterações do humor.....	71
3. OBJETIVOS	75
4. HIPÓTESES	79

5. PACIENTES E MÉTODOS.....	83
5.1. Delineamento: Tipo e local do estudo.....	85
5.2. Critérios de Elegibilidade.....	86
5.3. Amostragem: seleção da amostra.....	89
5.4. Implementação do Estudo.....	90
5.4.1. Avaliação Pré-tratamento.....	90
5.4.2. Avaliação Neuropsicológica.....	91
5.4.2.1. Mini-Exame do Estado Mental (MEM)	91
5.4.2.2. Fluência Verbal.....	91
5.4.2.3. Dígitos-Símbolo.....	92
5.4.2.4. “Trail Making test” parte A e B (TMA e TMB).....	93
5.4.2.5. Teste de Memória Lógica.....	95
5.4.2.6. Dígitos Span.....	95
5.4.2.7. Figura Complexa de Rey-Osterrieth.....	96
5.4.3. Avaliação Psicopatológica.....	97
5.4.3.1. “Hospital Anxiety and Depression Scale” (HAD).....	97
5.5. Aspectos Éticos.....	98
5.6. Análise dos dados e Metodologia Estatística.....	98
6. RESULTADOS.....	101
7. DISCUSSÃO.....	179
8. CONCLUSÕES.....	197
9. SUMMARY.....	201
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	205
11. ANEXOS.....	225

LISTA DE ABREVIATURAS

HAD:	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (“Hospital Anxiety and Depression Scale”).
MINIMENTAL (MEN):	Mini Exame do Estado Mental
FV:	Fluência Verbal
DS:	Dígito Símbolo
MLA+B/2:	Memória Lógica (A+B/2)
DSOD:	Dígito span – Ordem Direta
DSOI:	Dígito Span – Ordem Indireta
TMTA:	“Trail Making Test” parte A
TMTB:	“Trail Making Test” parte B
FR:	Figura Complexa de Rey
CV:	Carga Viral
CD4:	Contagem de Linfócitos CD4
GEE :	“Generalized estimating Equations”
AUC:	Área sob a curva
AZT:	Zidovudina
CDC:	“Center for Diseases Control and Prevention”
OMS –	Organização Mundial de Saúde
SNC:	Sistema Nervoso Central
ECA:	“Epidemiologic Carchment Area Study”
CCMHIV:	Complexo Cognitivo Motor ligado ao HIV
DRF:	Dígito span ordem direta

DRR:	Dígito span ordem inversa
ln:	Escala Logaritmica
T0:	Tempo Zero – corresponde à primeira avaliação
T1:	Tempo 1 – corresponde à segunda avaliação
T2:	Tempo 2 – corresponde à terceira avaliação
T3:	Tempo 3 – corresponde a quarta avaliação
T4:	Tempo 4 – corresponde à quinta avaliação
T5 :	Tempo 5 – corresponde à sexta avaliação

	PÁG
Tabela 1: Pacientes que não foram incluídos no estudo, de acordo com a média, mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo, segundo a idade..	90
Tabela 2: Resultados das comparações entre os pacientes excluídos e incluídos no estudo longitudinal para a variável.....	103
Tabela 3: Resultados das comparações de médias entre os pacientes excluídos e incluídos no estudo de acordo idade.....	104
Tabela 4: Pacientes excluídos do estudos longitudinal de acordo com os motivos da exclusão.....	104
Tabela 5: Causa da morte dos pacientes excluídos do estudo longitudinal.....	105
Tabela 6: Análise descritiva da amostra de acordo com a média, mediana, moda, desvio padrão e valores mínimo e máximo, segundo a escolaridade.....	106
Tabela 7: Análise descritiva da amostra segundo os estádios clínicos (CDC: "Centers for Diseases Control and Prevention"- 1992).....	111
Tabela 8: Análise descrica da amostra de acordo com a média, mediana, desvio-padrão e valores mínimo e máximo apresentados nos exames laboratoriais - CD4.....	113
Tabela 9: Análise descritiva da amostra de acordo com a média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo apresentados nos exames laboratoriais carga – viral.....	113
Tabela 10: Análise Estatísticas de modelos Linears Generalizados através de GEE e Estatística Descritiva da subescala de ansiedade e depressão da escala HAD com os valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e <i>p</i> valor de GEE.....	117

Tabela 11: Análise Estatísticas de modelos Linears Generalizados (GEE) e estatística descritiva da subescala de depressão da escala: HAD com os valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e <i>p</i> valor de GEE....	120
Tabela 12: Análise Estatísticas de modelos Linears Generalizados (GEE) e Estatística Descritiva do MEM com os valores média, desvio-padrão, mínimo, máximo e <i>p</i> valor de GEE.....	123
Tabela 13: Análise Estatísticas de modelos Linears Generalizados através de GEE e Estatística Descritiva do teste de Fluência Verbal com os valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e <i>p</i> valor de GEE.....	126
Tabela 14: Análise Estatísticas de modelos Linears Generalizados através de GEE e Estatística Descritiva da do teste de Memória Lógica: A + B / 2 com os valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e <i>p</i> valor de GEE.....	129
Tabela 15: Análise Estatísticas de modelos Linears Generalizados através de GEE e Estatística Descritiva do teste Dígito Span - Ordem Direta com valores de média, desvio-padrão, mínimo máximo e valor de <i>p</i> de GEE..	132
Tabela 16: Análise Estatísticas de modelos Linears Generalizados através de GEE e estatística descritiva do teste Dígito Span - Ordem Inversa com a média, desvio-padrão, mínimo, máximo e valor de <i>p</i> de GEE.....	135
Tabela 17: Análise Estatísticas de modelos Linears Generalizados (GEE) e Estatística Descritiva do teste Dígito Símbolo com a média, mediana, moda, desvio-padrão, mínimo, máximo e <i>p</i> valor de GEE.....	137
Tabela 18: Análise Estatísticas de modelos Linears Generalizados (GEE) e Estatística Descritiva do TMT - Parte A com os valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e <i>p</i> valor de GEE.....	140
Tabela 19: Análise Estatísticas de modelos Linears Generalizados (GEE) e Estatística Descritiva do TMT - Parte B com os valores de média, desvio-padrão, valores mínimo e máxime <i>p</i> valor de GEE.....	142

Tabela 20: Análise descritiva de acordo com a média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo da Figura Complexa de Rey Cópia.....	145
Tabela 21: Análise descritiva de acordo com a média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo da Figura Complexa de Rey Memória.....	146
Tabela 22: Resultado da análise através do GEE para a subescala de ansiedade da escala HAD em função das variáveis gênero, idade e escolaridade.....	147
Tabela 23: Resultado da análise através do GEE para a subescala de depressão da escala HAD em função das variáveis gênero, idade e escolaridade.....	148
Tabela 24: Resultado da análise com GEE para o teste MEM em função das variáveis gênero, idade e escolaridade.....	149
Tabela 25: Resultado da análise com GEE para o teste Fluência Verbal em função das variáveis gênero, idade e escolaridade.....	149
Tabela 26: Resultado da análise com GEE para o teste Memria Lógica em função das variáveis gênero, idade e escolaridade.....	150
Tabela 27: Resultado da análise com GEE para o teste Dígitos span - Ordem direta em função das variáveis gênero, idade e escolaridade.....	150
Tabela 28: Resultado da análise com GEE para o teste Dígitos span – Ordem Inversa em função das variáveis gênero, idade e escolaridade.....	151
Tabela 29: Resultado da análise com GEE para o teste Dígitos Símbolo em função das variáveis gênero, idade e escolaridade.....	151
Tabela 30: Resultado da análise com GEE para o teste TMT parte A em função das variáveis gênero, idade e escolaridade.....	152
Tabela 31: Resultado da análise com GEE para o teste TMT parte B em função das variáveis gênero, idade e escolaridade.....	152
Tabela 32: Resultados da comparação entre as estatísticas descritivas dos antecedentes psiquiátricos e <i>p</i> -valores do teste de Mann-Whitney para variáveis psicopatológicas.....	153

Tabela 33: Resultado da análise com o GEE para a escala HAD em função da classificação do CDC: sintomáticos e assintomáticos.....	154
Tabela 34: Resultado da análise com o GEE para os teste neuropsicológicos em função da classificação do CDC sintomáticos e assintomáticos.....	155
Tabela 35: Resultados da correlação entre o log. da AUC das variáveis laboratórias e a medicação utilizada quando o estudo era duplo cego.....	170
Tabela 36: Resultados da correlação entre o log. da AUC da escala HAD e a medicação utilizada quando o estudo era duplo cego.....	171
Tabela 37: Resultados da correlação entre o log. AUC dos testes neuropsicológicos e a medicação utilizada quando o estudo era duplo cego.....	172
Tabela 38: Coeficiente de correlação de Spearman entre os grupos de medicação e as áreas das variáveis neuropsicológicas.....	174
Tabela 39: Coeficiente de correlação de Spearman entre os grupos de medicação e as áreas das variáveis psicopatológicas.....	175
Tabela 40: Coeficiente de correlação de Spearman entre as áreas das variáveis laboratórias e as áreas das variáveis neuropsicológicas.....	176
Tabela 41: Coeficiente de correlação de Spearman entre as áreas das variáveis laboratórias e as áreas das variáveis psicopatológicas.....	177
Tabela 42: Análises estatísticas Modelos Lineares Generalizados com estimação através de Equações de Estimação Generalizadas.....	178

	<i>PÁG</i>
Gráfico 1: Distribuição da amostra de não incluídos no estudo, segundo o gênero.....	89
Gráfico 2: Distribuição da amostra de não incluídos no estudo, segundo os critérios de exclusão.....	90
Gráfico 3: Análise gráfica da amostra segundo o grau de escolaridade.....	106
Gráfico 4: Análise gráfica da amostra segundo o estado ocupacional.....	107
Gráfico 5: Análise gráfica da amostra segundo modo de transmissão.....	107
Gráfico 6: Análise gráfica da amostra segundo os antecedentes de transtornos psiquiátricos.....	108
Gráfico 7: Análise gráfica da amostra segundo os antecedentes de ter procurado médico devido transtornos psiquiátricos.....	108
Gráfico 8: Análise gráfica da amostra segundo os antecedentes de psicoterapia.....	109
Gráfico 9: Análise gráfica da amostra segundo os antecedentes de tratamento alternativos.....	109
Gráfico 10: Análise gráfica da amostra de acordo com os antecedentes alcoolismo.	110
Gráfico 11: Análise gráfica da amostra de acordo com antecedentes de tratamento para alcoolismo.....	110
Gráfico 12: Análise gráfica da amostra de acordo com presença ou ausência de problemas por uso ou abuso de drogas.....	111
Gráfico 13: Análise gráfica da amostra segundo a presença ou ausência de sintomas.....	112

Gráfico 14: Análise gráfica da correlação entre a AUC do log de carga viral e log de CD4 nos tempos de T0 – T5.....	114
Gráfico 15: Análise do comportamento da AUC do log de CD4.....	115
Gráfico 16: Análise gráfica do comportamento da AUC do log da carga viral.....	116
Gráfico 17: Análise gráfica da correlação entre a AUC da subescala de ansiedade da escala HAD nos tempos de T0-T5 em relação ao tempoT0.....	118
Gráfico 18: Análise gráfica do comportamento da AUC da subescala de ansiedade da escala HAD.....	119
Gráfico 19: Análise gráfica da correlação entre a AUC da subescala de depressão da escala HAD nos tempos de T0-T5 em relação ao tempoT0.....	121
Gráfico 20: Análise gráfica do comportamento da AUC da subescala de depressão da escala HAD.....	122
Gráfico 21: Análise gráfica da correlação entre a AUC no teste MEM nos tempos de T0-T5 em relação ao tempoT0.....	124
Gráfico 22: Análise gráfica do comportamento da AUC do MEM.....	125
Gráfico 23: Análise gráfica da correlação entre a AUC no teste Fluência Verbal nos tempos de T0-T5 em relação ao tempoT0.....	127
Gráfico 24: Análise gráfica do comportamento da AUC da Fluência Verbal.....	128
Gráfico 25: Análise gráfica da correlação entre a AUC no teste Memória Lógica nos tempos de T0-T5 em relação ao tempoT0.....	130
Gráfico 26: Análise gráfica do comportamento da AUC da Memória Lógica.....	131
Gráfico 27: Análise gráfica da correlação entre a AUC no teste Dígito Span - Ordem Direta nos tempos de T0-T5 em relação ao tempoT0.....	133
Gráfico 28: Análise gráfica do comportamento da AUC do Dígito span – OD.....	134
Gráfico 29: Análise gráfica da correlação entre a AUC no teste Dígito Span - Ordem Inversa nos tempos de T0-T5 em relação ao tempoT0.....	136

Gráfico 30: Análise gráfica do comportamento da AUC do Dígitos Span – OI.....	137
Gráfico 31: Análise gráfica da correlação entre a AUC no teste Dígitos Símbolo nos tempos de T0-T5 em relação ao tempo T0.....	138
Gráfico 32: Análise gráfica do comportamento da AUC do Teste Dígitos Símbolo...	139
Gráfico 33: Análise gráfica da correlação entre a AUC no TMT parte A nos tempos de T0-T5 em relação ao tempo T0.....	141
Gráfico 34: Análise gráfica do comportamento da AUC do TMT - Parte A.....	142
Gráfico 35: Análise gráfica da correlação entre a AUC no TMT parte B, nos tempos de T0-T5 em relação ao tempo T0.....	143
Gráfico 36: Análise gráfica do comportamento da AUC do TMT Parte B.....	144
Gráfico 37: Análise gráfica do comportamento da AUC da Figura de Rey –Cópia..	145
Gráfico 38: Análise gráfica do comportamento da AUC da Figura de Rey-Memória.....	148
Gráfico 39: Análise gráfica da correlação entre a AUC da subescala de ansiedade da escala HAD nos tempos de T0–T5 e log de CD4 e carga viral.....	156
Gráfico 40: Análise gráfica da correlação entre a AUC da subescala de depressão da escala HAD nos tempos de T0–T5 e log de CD4 e carga viral.....	157
Gráfico 41: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste MEM nos tempos de T0-T5 e log de CD4 e carga viral.....	158
Gráfico 42: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste Fluência Verbal nos tempos de T0-T5 e log de CD4 e carga viral.....	159
Gráfico 43: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste Memória Lógica de T0-T5 e log de CD4 e carga viral.....	160
Gráfico 44: Análise da correlação entre a AUC do teste Dígitos Span-Ordem Direta nos tempos de T0-T5 e log de CD4 e carga viral.....	161

Gráfico 45: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste Dígitos Span-Ordem Inversa nos tempos de T0-T5 e log de CD4 e carga viral.....	162
Gráfico 46: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste Dígitos Símbolo nos tempos de T0-T5 e log de CD4 e carga viral.....	163
Gráfico 47: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste TMT- parte A nos tempos de T0-T5 e log de CD4 e carga viral.....	164
Gráfico 48: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste TMT – parte B nos tempos de T0-T5 e log de CD4 e carga viral.....	165
Gráfico 49: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste Figura complexa de Rey Cópia nos tempos de T2 -T5 e log de CD4 e Carga viral.....	166
Gráfico 50: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste Figura complexa de Rey Memória nos tempos de T2 -T5 e log de CD4 e carga viral.....	167
Gráfico 51: Análise gráfica da correlação entre as AUC do teste Memória Lógica e tempo de uso de AZT.....	168
Gráfico 52: Análise gráfica da correlação entre as AUC do teste Memória Lógica e tempo de uso de Indinavir (MK).....	169

LISTA DE QUADROS

	PÁG
Quadro 1: Resumo da epidemia de HIV/aids em dezembro de 2001.....	50
Quadro 2: Classificação da infecção pelo HIV: CDC –1992.....	53
Quadro 3: Comparação da prevalência dos transtornos psiquiátricos no população com infecção pelo HIV.....	64
Quadro 4: Resumo de estudos de avaliações neuropsicológicas em pacientes com infecção pelo HIV/aids.....	70
Quadro 5: Resumo de estudos de avaliações psicopatológicas do transtorno do humor em pacientes com HIV/aids.....	72



RESUMO

Realizou-se um estudo prospectivo com avaliações psicopatológicas, neuropsicológicas, clínicas e laboratoriais em 150 pacientes infectados pelo HIV. Foram incluídos pacientes com CD4 entre 50 e 250. Dos 150 pacientes que iniciaram o estudo, 88 concluíram as 6 avaliações que constam no estudo longitudinal num período de 36 meses. Cada paciente foi submetido a escala “Hospitalar de Ansiedade e Depressão” (HAD) e testes neuropsicológicos: Mini Exame do Estado Mental, Fluência Verbal, Dígitos Símbolo, Memória Lógica (A+B/2), Dígitos span – Ordem Direta, Dígitos Span – Ordem Indireta, “Trail Making test” parte A e B e Figura Complexa de Rey, com intervalo de 6 meses entre cada avaliação. Além disso foram colhidos carga viral e contagem de linfócitos CD4 nas datas correspondentes às aplicações dos testes. Em relação a escala HAD as médias dos escores se mantiveram sempre em níveis abaixo do ponto de corte. Em todos os testes neuropsicológicos os pacientes apresentaram melhora significativa do desempenho cognitivo nas 6 avaliações. Não se observou influência da Carga Viral e/ou Linfócitos CD4 sobre o desempenho cognitivo. Este estudo permitiu observar a influência da infecção pelo HIV no comportamento psicopatológico e neuropsicológico. Os resultados obtidos demonstram que os sintomas psicopatológicos e o desempenho neuropsicológico tende a melhorar em pacientes com HIV assintomáticos ou oligossintomáticos, possivelmente como consequência do tratamento. O AZT parece ter tido uma influência mais benéfica sobre o teste de Memória Lógica do que os outros antiretrovirais, parecendo haver indícios de uma melhor eficácia desse medicamento sobre a evolução neuropsicológica da aids.



***1. INTRODUÇÃO:
O FENÔMENO AIDS***

1.1. HISTÓRICO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ou aids teve seus primeiros casos descritos em julho de 1981 (GUERRA, VERA, RIBEIRO, 1997) em Los Angeles e Nova York (EUA). Entretanto, estima-se que já estava ocorrendo infecção pelo HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) em cerca de 20 países, com uma estimativa de 100.000 pessoas infectadas no mundo inteiro em 1981 (SANECKI, WAY, BONSTEIN, 1993). No final de 1993, mais de 340.000 casos de Aids haviam sido relatados (incluindo mais de 185.000 mortes e, conforme estimativas, havia um milhão de pessoas infectadas nos Estados Unidos. (GRANT & ATKINSON, 1995).

Revisões de prontuários médicos e amostras de tecidos e fluidos orgânicos de casos de óbitos mal esclarecidos evidenciaram casos de aids existentes em países da Europa, África e também no Estados Unidos pelo menos duas décadas antes da publicação dos primeiros casos (HUMINER, ROSENFELT, PITLIK, 1987; NZILAMBI, DECOCK, FORTHAL, 1988).

Uma revisão retrospectiva de amostras de sangue armazenadas por outras razões sugere que o caso mais antigo atualmente conhecido possa ter ocorrido já em 1959. Trata-se de um marinheiro Inglês que morreu de comprometimento imunológico e havia visitado portos africanos (HUMINER *et al.*, 1987).

Os estudos desenvolvidos ainda não forneceram dados consistentes sobre a origem da doença, embora apontem para o aparecimento simultâneo da epidemia no continente africano e no mundo ocidental (GUERRA *et al.*, 1997).

1.2. ETIOPATOGENIA

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) pertence à família dos retrovírus. Ele é constituído de ácido ribonucléico (ARN) e, após ingressar na célula hospedeira, o HIV usa a enzima denominada transcriptase reversa para converter o ARN virótico citoplasmático em ácido desoxirribonucléico (ADN), que então passa a ter dois filamentos e é incorporado ao material genético da célula hospedeira. O vírion é montado e deixa a célula hospedeira através de um processo de brotamento, carregando consigo porções da

membrana plasmática da célula hospedeira como revestimento glicoprotéico. A infecção parece acontecer quando o HIV se liga a sítios receptores específicos (sítios CD4 +) da célula hospedeira. A causa real da morte da célula hospedeira não está clara, embora possa resultar, em parte, da ruptura da membrana celular durante o processo de brotamento e, em parte, da perturbação do metabolismo da célula hospedeira (GRANT & ATKINSON, 1995; VERONESI, 1997).

A aids é uma manifestação clínica avançada da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, dos quais dois são conhecidos atualmente - HIV-1 e HIV-2. O HIV-2 foi detectado em 1986 em Lisboa, Portugal, em indivíduos procedente de Guiné - Bissau e Cabo Verde (ilhas portuguesa situadas a oeste da África Ocidental) (CLAVEL, GUERTARD & BRUM-VEZINET, 1986) e posteriormente, em 1987, em seis diferentes países europeus (CLAVEL *et al.*, 1987) e também nas Américas, em São Paulo, Brasil (NADLER, 1997).

A maioria dos casos de aids resultam da infecção pelo HIV-1 (NADLER, 1997) e para fins de simplicidade será utilizado o termo HIV em referência aos fenômenos relacionados ao HIV-1, uma vez que estes estudos envolvem a infecção pelo HIV-1.

Os eventos da doença do HIV estão associados com a infecção de um subconjunto de linfócitos conhecidos como linfócitos T4 (helper) ou CD4 + (cluster designation 4 positive). As células CD4 + exercem um papel central na imunidade celular e coordenam outros eventos imunológicos críticos. A depleção constante do número de células CD4 + durante o curso da doença do HIV leva a um colapso catastrófico da imunidade celular, bem como a uma desregulação imunológica (GRANT & ATKINSON, 1995; VERONESI, 1997).

O vírus HIV pode infectar também outras linhagens de células humanas tais como linfócitos T-supressores, linfócitos B, monócitos, células de Langerhans da pele, células da glia cerebral e células cromafínicas do cólon, duodeno e reto. À exceção das células gliais do cérebro e das células cromafínicas do intestino, todas as outras linhagens celulares do organismo que são infectadas pelo HIV expressam em sua membrana a proteína CD-4, reconhecida com o receptor ideal para o gp120, expressa no envelope do vírus (HASELTINE & WONG, 1988).

Como consequência da infecção pelo HIV, pode ser observada uma grande variedade de defeitos qualitativos e alterações funcionais de linfócitos T e B, células citotóxicas naturais e monócitos/macrófagos, ou seja, todos os ramos do sistema imune são afetados (BERKOW, 1989).

À medida que o HIV progressivamente incapacita a resposta imune, os pacientes tornam-se vulneráveis às infecções. Na ausência da vigilância imunitária os pacientes infectados pelo HIV ficam muito mais suscetíveis a um conjunto de fenômenos mórbidos e pode inclusive iniciar mais de uma infecção oportunista, câncer e transtornos neurológicos.

1.3. EPIDEMIOLOGIA

Aproximando-se de duas décadas após os primeiros casos de aids terem sido relatados na literatura médica em 1981, já há mais de um milhão de casos registrados no mundo todo, e a epidemia não pára de crescer. Quase todos os países do mundo relatam casos da doença. (GUERRA *et al.*, 1997)

A Organização Mundial de Saúde (OMS) realizou estimativa de casos de aids no mundo, do início da epidemia até meados de 1995, resultando em um total acumulado de 4.500.000 casos neste período. A estimativa de infecção pelo HIV no mundo, obtida pela OMS para meados de 1995 era de 18,5 milhões de adultos e 1 milhão de crianças. Projeções realizadas pela OMS estimavam entre 30-40 milhões o número de infectados no mundo até o ano 2.000 (GRANT & ATKINSON, 1995).

Vinte anos após a primeira evidência clínica da síndrome da imunodeficiência adquirida, a aids tem se tornado a mais constante e devastadora doença que a espécie humana tem enfrentado. Desde o início da epidemia mais de 60 milhões de pessoas tem sido infectada com o vírus. Estima-se que no final de 2001, 40 milhões de pessoas no mundo estarão vivendo com o HIV (UNAIDS, 2001).

Mostraremos abaixo um resumo da epidemia da infecção pelo HIV/aids no mundo

Quadro 1: Epidemia da infecção pelo HIV/aids em dezembro de 2001 no mundo

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO HIV/AIDS		
Pessoas vivendo com HIV/aids	Total	40 milhões
	Adultos	37,2 milhões
	Mulheres	17,6 milhões
	< 15 anos	2,7 milhões
Número de casos novos infectados pelo HIV em 2001	Total	5 milhões
	Adultos	4,3 milhões
	Mulheres	1,8 milhões
	< 15 anos	800 mil
Óbitos devidos à aids em 2001	Total	3 milhões
	Adultos	2,4 milhões
	Mulheres	1,1 milhões
	< 15 anos	580 mil

Fonte: UNAIDS: 2001 http://www.unaids.org/epidemic_update/report_dec01/index.html

A transmissão de um indivíduo para outro requer a passagem de componentes do organismo que contenham células infectadas. O vírus é transportado pelo sangue e transmitido através do contato sexual desprotegido, da utilização de agulhas ou outra parafernália para drogas com sangue contaminado da recepção de transfusão de sangue ou hemoderivados contaminados, ou pela infecção intra-uterina (GUERRA *et al.*, 1997).

Na África, o HIV infectou homens, mulheres e crianças, sendo que a proporção de casos entre homens e mulheres é de um para um (MANN, 1988). A transmissão heterossexual seria a maneira mais eficiente de transmissão da doença na África, enquanto

nas Américas e Europa são as relações homossexuais e bissexuais que mais risco oferecem, seguindo-se transmissão por seringa e agulha contaminadas na prática de injeção de droga por via venosa. Os hemofílicos são terceiro grupo de risco porque são obrigados a receber com muita freqüência transfusões de sangue e/ou fatores de coagulação. (GUERRA *et al.*, 1997).

1.4. A AIDS NO BRASIL

Segundo os dados do programa global de aids, o Brasil, com 110.872 casos de aids até 31 de maio de 1997 (estimativa de 133.000, corrigida para o atraso de notificação, segundo a metodologia proposta por BARBOSA & STRUCHINER, situa-se entre os quatro primeiros países do mundo com maior número de casos registrados. Entretanto, quando são consideradas as incidências relativas (casos x população), passa a ocupar a posição entre o 40º e o 50º postos do ranking mundial (CASTILHO & CHEQUER, 1998).

A aids foi identificada pela primeira vez no Brasil em 1982, quando sete pacientes de prática homo/bissexual foram diagnosticados. Um caso foi reconhecido retrospectivamente, no estado de São Paulo, com ocorrência de 1980. Considerando o período de incubação do HIV, podemos deduzir que a introdução do vírus no País ocorreu na década de 70 (CASTILHO & CHEQUER, 1998).

A epidemia da infecção pelo HIV/aids no Brasil vem apresentando, no últimos anos, importantes mudanças no seu perfil. Quando se ocupa da descrição de diferentes características dos caso notificados, por exemplo, constata-se que grande parte das notificações, até 1984, referem homo/bissexuais masculinos (74%) como subcategoria de exposição, para o país como um todo. Progressivamente a sua participação vem-se reduzindo, tendo atingido, em 1996/1997, apenas 24%. O aumento dos casos entre os heterossexuais, além de interiorizar a epidemia no país faz-se acompanhar de uma expressiva inserção das mulheres no quadro epidemiológico, constatada na redução da razão por sexo, entre todas as categorias de exposição, de 23 homens: 1 mulher (1984) para 3 homens :1 mulher (SZWARCOWALD *et al.*, 1996/97).

Em um segundo momento, a alteração do perfil observada deve-se à inclusão cada vez maior de indivíduos que adquiriram o HIV através do compartilhamento de seringas e agulhas por usuários de drogas injetáveis. Os primeiros registros de usuários de drogas injetáveis deram-se a partir de 1983, com o diagnóstico de pacientes do sexo masculino; em 1985 foram constatadas as primeiras ocorrências em mulheres. Em 1984, 7% dos casos de aids por transmissão sangüínea eram atribuídos ao uso de drogas injetáveis por meio de compartilhamento de seringas. Este mesmo componente já representava 88% das ocorrências de transmissão sangüínea, em 1994 (CASTILHO & CHEQUER, 1998).

Desde o início da epidemia o grupo etário mais atingido tem sido o de 20 a 39 anos, perfazendo 71% do total de casos identificados como aids e notificados ao Ministério da Saúde, até fevereiro de 1997. Ao longo do período, observa-se um aumento da frequência relativa de pacientes mais jovens (20-29), com tendência a estabilização a partir de 1991.

1.5. CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV

Vários esquemas foram usados para o diagnóstico e classificação da infecção pelo HIV. Em 1987, o CDC (“Center for Disease Control and Prevention”) e OMS publicou os critérios de observação da aids, que definiam quatro grupos de doenças, ou estágios, resumidos abaixo

Classificação da Infecção pelo HIV - CDC - 1987

Grupo I - Infecção Aguda

Grupo II - Infecção Assintomática

Grupo III - Linfadenopatia Generalizada Persistente

Grupo IV - Doenças: Subgrupo A: Doença Constitucional

Subgrupo B: Doença Neurológica

Subgrupo C: Doenças Infecciosas Secundárias

Categoria C1: Doenças Infecciosas Definidoras se aids

Categoria C2: Outras Doenças Infecciosas Secundárias

Subgrupo D: Neoplasias Secundárias

Subgrupo E: Outras Condições

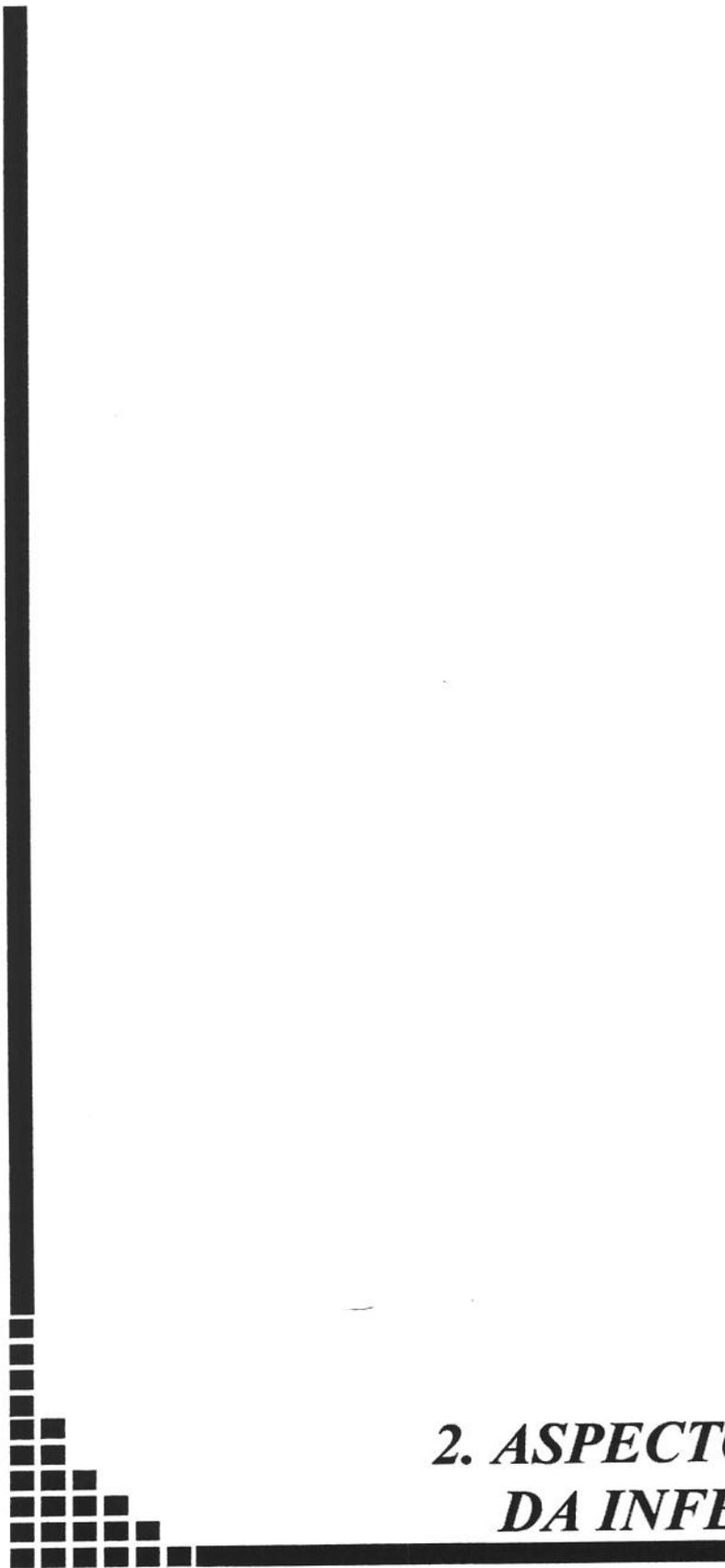
Em 1992, o CDC propôs um novo conjunto de critérios de observação, que permitem uma classificação multidimensional. A primeira dimensão é o grau de suposta imunossupressão, indicado pela contagem de CD4 abaixo de 200. A segunda dimensão é a presença de várias complicações. O efeito do novo sistema é que a definição de caso para aids na verdade é expandida, já que é indivíduos com contagens de CD4 abaixo de 200 se ajustam ao enquadramento revisado de casos, enquanto não teriam sido qualificados anteriormente, a menos que houvesse complicações adicionais.

Quadro 2: Classificação da Infecção pelo HIV - CDC - 1992

CATEGORIAS CLÍNICAS			
CATEGORIAS LABORATORIAIS LINFÓCITOS CD4	A ASSINTOMÁTICO, LINFADENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE OU INFECÇÃO AGUDA	B SINTOMÁTICO NÃO A, NÃO C	C CONDIÇÕES INDICATIVAS DE AIDS
(1) > 500/mm ³	A1	B1	C1
(2) 200 A 499/mm ³	A2	B2	C2
(3) < 200/mm ³	A3	B3	C3

Fonte: RACHID & SCHECHTER, 1997

1. Contagem de CD4 < 200/mm³ é definidora de aids, independente de manifestações clínicas
2. Categoria clínica B: condições devem ser atribuídas ao HIV ou ter seu curso modificado pela infecção pelo HIV (por exemplo, candidíase oral ou vaginal, eczema seborréico, etc.)
3. Categoria clínica C: condições definidoras de aids de acordo com a definição do CDC de 1987, acrescidas de câncer cervical invasivo, pneumonia bacteriana recorrente (mais de 2 episódios em 1 ano) e tuberculose pulmonar.



2. ASPECTOS PSIQUIÁTRICOS DA INFECÇÃO PELO HIV

2.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Complicações neuropsiquiátricas estão presentes em quase um terço dos pacientes com o diagnóstico de aids (LEVY, BREDESEN & ROSEMBLUM, 1985; SELNES, *et al.*,1995.). Estas incluem déficit de memória e de concentração, demência, mania, lentificação psicomotora, déficit motor, apatia, depressão ou psicose. Nos estágios finais da doença ocorre *delirium*, demência grave e sinais neurológicos focais secundários à doença neurológica (por exemplo, toxoplasmose, criptococose, tuberculose, linfoma, etc.). Crises convulsivas e agitação são também comuns (WISE & RUNDELL, 1994).

Além das complicações decorrentes da ação do próprio vírus no SNC (Sistema Nervoso Central) e de suas repercussões sobre o sistema imune, ocorrem diversos fenômenos psicológicos por ocasião da descoberta da soroconversão (por exemplo, transtorno de ajustamento, do humor e de ansiedade), que poderiam ser conseqüência do choque emocional relacionado à notícia de estar contaminado com o HIV, do início do tratamento retroviral, princípio dos sintomas físicos e avanço do estágio da doença pelo HIV. Estes fenômenos psicológicos revelam, muitas vezes, um colapso das capacidades do indivíduo e de seu meio psicossocial em face à doença (GRANT & ATKINSON, 1995).

Embora reconheça-se a contribuição deste modelo, nota-se também na população atingida, transtornos psiquiátricos que precedem a infecção pelo HIV, podendo emergir durante a doença por razões não diretamente relacionadas com a infecção (GRANT & ATKINSON, 1995).

Em nosso meio há dois grupos que ainda apresentam um risco significativo para a infecção pelo HIV - o grupo usuário de drogas e o grupo de homossexual/bissexual. Estes, apresentam também uma maior probabilidade de desenvolver dificuldades psicológicas e transtornos psiquiátricos. Estudos mostram que a maioria dos casos de transtorno do humor ocorreu primeiro em um contexto de conflito de orientação sexual ou em usuários de álcool ou outras drogas. Há indicativos de que o transtorno do humor não é raro entre homens homossexuais podendo estar relacionado aos seus conflitos de orientação sexual (GRANT & ATKINSON, 1995).

2.2. TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO HIV

2.2.1. Transtorno de ajustamento

Resulta de reações psicologicamente compreensíveis frente às circunstâncias adversas da vida, e é encontrado entre 29 a 69% dos pacientes ambulatoriais encaminhados para avaliação psiquiátrica (O'DOWD, BIDERMAN, McKEGNEY, 1993; WORTH & HALMAN, 1993).

Estudos epidemiológicos (EUA) na população geral mostram uma prevalência de 7,6% do transtorno de ajustamento (NEWCORN & STRAIN, 1999).

Pacientes com infecção pelo HIV/aids enfrentam durante o curso de sua doença acontecimentos estressantes que podem causar o transtorno de ajustamento (DILLEY & FORTEIN, 1990; NICHOLS, 1985). Podem experimentar uma sensação de esmagamento. Sente medo, ansiedade, desmoralização, humilhação, tristeza e raiva. Entre os eventos estressantes que podem desencadear estes sintomas encontram-se: testes sorológicos (PERRY & JACOBSBERG, 1990; PERRY, FISHMAN & JACOBSBERG, 1991); revelação do status sorológico ao parceiro sexual e amigos (HAYS *et al.*, 1993; MARKS, RICHARDSON, MALDONATO, 1991); início do tratamento anti-retroviral; progressão dos sintomas mas ainda não aids (ATKINSON *et al.* 1988; CHUANG, *et al.*, 1989; HAYS, TURNER, COATES 1992); diagnóstico de aids propriamente dita (JOSEPH, *et al.*, 1993), além de outras condições não diretamente relacionadas com HIV.

2.2.2. Transtornos de ansiedade

Já foi salientado anteriormente que as reações de ajustamento com ansiedade são fenômenos frequentes associados à notícia de estar infectado pelo HIV.

As características clínicas do transtorno de ansiedade vão depender do subtipo específico predominante (pânico, ansiedade generalizada ou transtorno obsessivo-compulsivo). Os sintomas são usualmente evidentes e em muitos casos a história de ansiedade precede o início da infecção (GRANT & ATKINSON, 1995).

Estudos epidemiológicos realizados na Europa e América do Norte relatam taxa de prevalência ao longo da vida do transtorno de pânico pelo DSMIII de 1,5 a 2% (FYER, MANNUZZA, COPLAN, 1999).

O estudo epidemiológico de Captação de área (ECA), encontrou uma taxa de prevalência em um ano para o transtorno de ansiedade generalizada variando de 2,5 a 8% (PAPP & GORMAN, 1999).

Diversos autores sugerem que há aumento na freqüência do transtorno de pânico e de ansiedade generalizada nas pessoas com infecção pelo HIV (TREISMAN & FISCHMAN, 1996). Foi encontrado prevalência muito variável do transtorno de ansiedade: 2% por WILLIAMS, RABIKIN & REMIEN *et al.* (1991) e 18% por ATKINSON, GRANT, KENNEDY *et al.*, (1988) em pacientes assintomáticos; 38% em pacientes com sintomas mas ainda não com aids e 27% em pacientes com AIDS (ATKINSON *et al.*, 1988).

2.2.3. Transtornos do sono

Ocorrem em um terço da população geral (EEUU) em algum momento da vida (WILLIAMS *et al.*, 1999). A prevalência nos pacientes com infecção pelo HIV é de mais de 80% (PRENZLAUER, BOGDONOFF, TIAMSON 1993). Podem ser:

Transtornos Primários do Sono: NORMAN, CHEDIAK, KIEL (1988, 1990) relatam alterações na arquitetura do sono em pacientes assintomáticos quando são HIV positivo comparados com controles HIV negativo. As alterações incluíram principalmente diminuição da eficiência do sono. As alterações na arquitetura do sono pode resultar da infecção pelo HIV no SNC ou ser secundários a uma resposta imune à infecção pelo HIV (DARKO *et al.*, 1995).

Transtornos Secundários do Sono: são relacionados a um outro transtorno psiquiátrico significativo que podem incluir a depressão, o *delírium*, psicoses e transtorno relacionado a substâncias ou ainda, devido a medicações usadas pelos pacientes HIV positivo incluindo co-trimoxozole, aciclovir, AZT e DDI (PRENZLAUER *et al.*, 1993).

2.2.4. Transtornos depressivos

De acordo com os estudos epidemiológicos do Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH), realizados em cinco localidades dos Estados Unidos, os transtorno depressivos afetam pelo menos 12% das mulheres e 8% dos homens, sendo que a prevalência ao longo da vida chega a ser de 10 a 25% para as mulheres e 5 a 12% para os homens (AKISKAL, 1999).

Nos pacientes infectados pelo HIV a prevalência é bastante variável. Foi diagnosticada em 5 a 15% dos pacientes hospitalizados com HIV/aids vistos em interconsultas psiquiátricas (BUHICH & COOPER 1987; DILLEY, *et al.* 1985) e em 8 a 33% dos pacientes de ambulatórios (HINTZ *et al.* 1990; O'DOWD *et al.* 1993; WORTH & HALMAN, 1993b).

Estudos mostram uma prevalência de depressão de 4 a 18% em homens homossexuais e bissexuais em estágios iniciais da infecção pelo HIV-1 (ATKINSON *et al.*, 1988; BROWN, *et al.*, 1992; WILLIAMS *et al.* 1991) e de 35% entre os pacientes infectados pelo uso de drogas injetáveis (KOSTEN, 1993).

Alguns grupos com comportamento de risco para HIV/aids - homossexuais, bissexuais e usuários de drogas injetáveis - parecem também ter risco premórbido significativo para depressão, sendo que na maioria dos casos o primeiro episódio precede a data da soroconversão, sugerindo que transtorno do humor prévio é fortemente preditivo de doença depressiva subsequente (GRANT & ATKINSON, 1995; PERKINS, *et al.*, 1994; WILLIAMS *et al.* 1991; KOSTEN, 1993).

Muitos fatores contribuem para a depressão em pacientes infectados pelo HIV-1. Entre eles, os estressores psicossociais incluindo o desemprego (HOOVER, *et al.*, 1992), baixa escolaridade (BORNSTEIN, NASALLAH, PARA, 1993; LYKETSOS, *et al.*, 1993), tristeza normal e luto não resolvidos (SCIOLLA, *et al.*, 1992) e antecedentes de transtornos relacionados com substâncias e/ou transtornos do humor (ATKINSON *et al.*, 1994).

Tem sido reconhecido que alguns medicamentos usados no tratamento do HIV pode induzir a depressão (cotrimazole, interferon-alfa, isoniazida, esteroides, vinblastina, vincristina e zidovudine) (WORTH & HALMAN, 1996).

Em estudos longitudinais HOOVER *et al.*, (1992) observaram aumento significativo no diagnóstico de depressão entre os período de infecção pelo HIV-1 e o de aids propriamente dita. Estudos epidemiológicos mostram que a prevalência de depressão evidenciada por escore maior ou igual a 16 na escala CES-D (RADLOFF, 1977) aumentou de 15 a 27% em observação de 36 meses antes do diagnóstico de aids para 43% em 6 meses após o diagnóstico (HAYS *et al.*, 1992; LYKESTSOS *et al.*, 1993a; MAJ & JANSSEN, 1994a).

Distúrbios endócrinos e complicações metabólicas decorrentes do avanço da infecção pelo HIV podem contribuir para com a sintomatologia depressiva. Entre estes, a insuficiência adrenocortical que ocorre em 45% dos pacientes com CD4 menor que 50 cells/ml (ABBOTT, KHOO WILKINS *et al.*, 1993), a deficiência de vitamina B12 relatados em 20% dos pacientes com infecção pelo HIV-1 (BEACH *et al.*, 1992), hipogonadismo e hipotestosteronismo (GRINSPOON & BILETTMAN, 1992) e desnutrição protéica calórica (SÜTTMANN *et al.*, 1993).

Além disso, a infecção do SNC pelo HIV-1 pode aumentar o risco para depressão. Alta incidência de depressão é observada em pacientes com outros transtornos neurológicos; incluindo 40 a 50% dos pacientes com doença de Parkinson (STANKSTEIN & ROBINSON 1989); 40% dos pacientes com doença de Huntington (FOLSTEIN ET & McHUGH, 1983) e 30 a 50% dos pacientes com trauma envolvendo o lobo frontal e lesões nos gânglios da base (STARKSTEIN & ROBINSON, 1989). SMITH, CRAIB & WALES (1992) encontraram prevalência de 59% de depressão em pacientes com complexo cognitivo motor relacionado à aids.

Estudos sugerem (DREBING & VAN GROUP, 1994) que os sintomas da doença física e o envolvimento neuropsicológico tornam o diagnóstico de depressão na população infectada pelo HIV-1 sumamente complexo. As dimensões de depressão livre de itens somáticos tendem a mostrar-se aumentadas em pacientes infectados pelo HIV-1 comparados com pacientes não infectados (DREBING & VAN GROUP, 1994).

2.2.5. Transtornos maníacos

A prevalência do transtorno bipolar I, de acordo com o estudo de captação epidemiológica (“Epidemiologic Catchment Area Study” – ECA), realizado nos Estados Unidos é de 0,4 a 1,6% (BLAZER, 1999).

Nos pacientes com aids, os quadros maníacos apresentam-se com prevalência aumentada. TREISMAN *et al* (1996) detectaram prevalência de 9%. Os episódios maníacos em pacientes com aids estão frequentemente associado à demência (BARTLETT, 1996).

O quadro se manifesta com ou sem alucinações e delírios, ou transtorno do processo de pensamento. Pode, em alguns casos, ser complicação de alguns estágios da infecção no SNC pelo HIV, semelhante ao que ocorre em várias condições neurológicas como doenças cerebrovasculares, meningite e tumor ou ainda como resultado da administração de esteroide e anti-retrovirais (GRANT & ATKINSON, 1995).

O quadro se inicia por uma alteração do comportamento em que o indivíduo torna-se exibicionista e sexualmente inapropriado, progredindo para mania característica com humor elevado, associado com idéias de grandeza, diminuição da necessidade do sono, aumento da sensação de bem-estar, curso acelerado da ideação e loquacidade (GRANT & ATKINSON, 1995; BARTLETT, 1996).

2.2.6. Transtornos psicóticos

Os estudos epidemiológicos da ECA conduzidos nos Estados Unidos encontraram a prevalência em um ano e durante a vida para os transtornos esquizofrênicos de 1,0 e 1,4% respectivamente (KARNO & NORQUIST, 1999). A prevalência das psicoses orgânicas varia de acordo com a doença neurológica de base.

Os sintomas psicóticos são usualmente uma complicação de estágio posterior da infecção pelo HIV. Considera-se que os sintomas psicóticos podem ocorrer como reflexo de condição neurológica, de transtorno psiquiátrico primário ou ainda de origem iatrogênica. Há também considerável interesse nas psicoses de início agudo, cuja prevalência está em torno de 0,5%, em que estas etiologias não estão presentes, por exemplo, nos transtornos psicóticos próprios da infecção pelo HIV (GRANT & ATKINSON, 1995).

A apresentação clínica de psicose de início agudo é extremamente variável. As idéias delirantes estão presentes em 90% dos casos, podendo ser de conteúdo persecutório, de grandiosidade ou com componentes somáticos. Muitos pacientes apresentam alucinações auditivas e visuais, e a maioria apresenta associação de idéias frouxas e pensamento francamente desorganizado. Distúrbios de humor freqüentemente coexistem, sendo a ansiedade o sintoma mais prevalente, seguido de depressão, euforia ou irritabilidade, labilidade afetiva, com apatia, risos imotivados ou raiva inapropriada também são descritos. Comportamento bizarro é comum (GRANT & ATKINSON, 1995).

2.2.7. Abuso e/ou dependência à drogas

Os estudos de área de captação epidemiológica (ECA) do Instituto Nacional de Saúde Mental ("National Institute of Mental") encontraram uma prevalência durante a vida dos transtornos por abuso ou dependência de substância de 6,2% na população geral (JAFFE, 1999).

Sua prevalência em pacientes ambulatoriais com HIV/aids que são encaminhados para avaliação psiquiátrica tem sido de 42 a 45% (O'DOWD *et al.*, 1993; WANTH & HALMAN, 1993).

Entre homens homossexuais e bissexuais com infecção pelo HIV-1, estima-se uma prevalência de 2% a 9% de abuso e dependência ao álcool (ATKINSON *et al.*, 1988; BRAUN *et al.* 1992; WILLIAMS *et al.* 1991).

Estudos preliminares, com participantes HIV positivo homossexual e bissexual, sugere que o transtorno relacionado à substância alcóolica e não alcóolica representa provavelmente recaída do transtorno original precedente a data da soroconversão (GRANT & ATKINSON, 1995).

2.2.8. Delirium

Pouco sabemos sobre a prevalência do *delirium* na comunidade ou em outras populações não institucionalizadas. Estima-se que 10 a 15% dos pacientes hospitalizados por condições médicas em geral apresentam *delirium* em algum determinado momento (CORANE, GROSSMA & LYNESS, 1999).

Delirium é a complicação neuropsiquiátrica mais freqüente em pacientes hospitalizados com aids (BUHRICH & COOPER, 1987). O avanço da doença sistêmica e do complexo cognitivo motor relacionado à aids são de alto risco para o *delirium*, mas a mudança súbita do estado mental não é atribuído ao complexo cognitivo motor sozinho e é mais freqüentemente resultado de outras causas orgânicas superpostas e a vulnerabilidade cerebral à infecção do SNC pelo HIV.

De acordo com esta revisão, a maioria dos transtornos psiquiátricos são mais comuns entre os pacientes com infecção pelo HIV que na população geral.

Apresentamos no quadro 3 abaixo, um resumo da comparação das prevalências dos principais transtornos psiquiátricos na população geral com a encontrada na população com infecção pelo HIV/aids.

Quadro 3: Comparação da prevalência dos transtornos psiquiátricos na população geral com a encontrada na população com infecção pelo HIV/aids

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS	POPULAÇÃO COM INFECÇÃO PELO HIV/AIDS	PREVALÊNCIA AO LONGO DA VIDA NA POPULAÇÃO GERAL
T. AJUSTAMENTO	29 - 69%	7,6%
T. SONO	80%	33,3%
T. BIPOLAR I	9%	0,4 -1,6%
ABUSO OU DEPENDÊNCIA À DROGA	45%	6,2%

2.3. ASPÉCTOS NEUROPSICOLÓGICOS E PSICOPATOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO HIV

2.3.1. Complexo cognitivo motor relacionado ao HIV (CCMHIV)

Os primeiros relatos publicados de demência relacionada ao HIV apareceram em 1983, quando se observou que subgrupo de pacientes com aids exibia alterações significativas do estado mental e da cognição. Essas alterações foram chamadas, primeiro, de 'encefalite subaguda', não se sabendo ainda se estavam relacionadas primariamente ao próprio HIV ou a infecções secundárias. Mais tarde, surgiram evidências de que essas alterações cognitivas podiam ocorrer independente de qualquer doença oportunista do SNC e portanto estar relacionada primariamente aos efeitos do HIV (HINKIN *et al.*, 1999).

A Academia Americana de Neurologia, na tentativa de tornar mais objetivos e definidos os critérios de diagnóstico para demência relacionada à aids, dividiu os sintomas demenciais associados ao HIV em dois subgrupos: complexo de demência associado ao HIV-1 e transtorno cognitivo-motor menor associado ao HIV-1. Embora ambas as condições exijam prejuízo cognitivo adquirido que afeta dois ou mais domínios cognitivos, a principal distinção entre as duas condições é que as atividades da vida diária e o desempenho ocupacional são menos prejudicadas no transtorno cognitivo-motor menor associado ao HIV-1 (HINKIN *et al.*, 1999).

O transtorno cognitivo-motor menor é uma das mais freqüentes complicações neuropsicológicas da infecção pelo HIV (SIMPSON & TAGLIATI, 1994), ocorrendo com maior freqüência nos pacientes com níveis clínicos de imunossupressão (especialmente com níveis de CD4 + abaixo de 200/mm³). Entretanto, salienta-se que até 10% das pessoas assintomáticas infectadas pelo HIV podem apresentar demência como manifestação inicial da infecção pelo HIV (HINKIN *et al.*, 1999).

Estudos indicam que pacientes em estágios diferentes da infecção pelo HIV já apresentam distúrbio neurocognitivo significativo (PERRY & TROSS, 1984; GRANT & ATKINSON, 1995), caracterizado tipicamente por dificuldade de concentração, fadigabilidade quando se realiza tarefa que requeira esforço mental, distúrbios de memória, dificuldade de nomeação e encontrar palavras, lentificação do pensamento e desorientação (MAROTTA & PERRY, 1989).

Os sintomas do complexo cognitivo/motor relacionada ao HIV são alterações das funções mentais como atenção, concentração e velocidade mental e motoras que não podem ser imputáveis a tumores e infecções oportunistas (NAVIA, JORDAN, PRICE, 1986). Tais sintomas podem ser subdivididos em três categorias principais: cognitivos, motores e comportamentais. Os sintomas cognitivos estão associados primariamente à déficits intelectuais significativos de atenção e concentração (demência subcortical). As manifestações motoras relacionam-se à perdas do movimento, dificuldade de marcha, coordenação fina. Finalmente os sintomas comportamentais observados incluem apatia e isolamento social e sintomas psicóticos (NAVIA, JORDAN, PRICE, 1986; SIMPSON & TAGLIATI, 1994; EVANS & PERKINS, 1990, GRANT & ATKINSON, 1995).

A síndrome demencial normalmente progride e o paciente pode tornar-se apático, gravemente desorientado, em estado confusional grave (GRANT & ATKINSON, 1995). Alguns podem apresentar irritabilidade e labilidade do humor (GRANT & ATKINSON, 1995; NAVIA & PRICE, 1987; KERMANI *et al*, 1985). O *delírium* com freqüência se sobrepõe à demência, sendo decorrente da infecção pelo HIV, de quadros neurológicos associados ou de toxicidade medicamentosa (GRANT & ATKINSON, 1995; LEVY, BREDESEN, ROSEMBLUM, 1985).

A ampliação do conhecimento sobre complexo cognitivo-motor ligado ao HIV-1 (CCMHIV) levou a melhor definição de critérios diagnósticos e da evolução, possibilitando análises com variáveis controladas, que demonstraram que o CCMHIV ocorre na fase de imunossupressão instalada (JANSSEN *et al.*, 1989; MCARTHUR *et al.*, 1989; SELNES *et al.*, 1990; REIVANG *et al.*, 1991; NUWER *et al.*, 1992; MCALLISTER *et al.*, 1992; CHONG *et al.*, 1993; BACELLAR *et al.*, 1994; MARDER *et al.*, 1995).

O diagnóstico do CCMHIV se baseia na história, exame físico, exame neurológico sensitivo motor, exame neuropsicológico, psicopatológico e em vários tipos de exames subsidiários complementares (HARRISON & MCARTHUR, 1995).

Dentre os exames subsidiários, a documentação da imunossupressão tem um caráter essencial, uma vez que é bastante improvável este diagnóstico na sua ausência. Não são necessárias outras manifestações clínicas concomitantes, pois o CCMHIV pode ser o quadro definidor da aids. No entanto, é pouco provável que aconteça com contagem de

linfócitos CD4+ acima de 200 células/mm³ (SELNES *et al.*, 1990). Os exames de imagem também gozam de situação de destaque, pois a tomografia computadorizada e sobretudo a ressonância magnética, pode excluir grande parte dos agentes secundários, e apontar anormalidades, como uma atrofia cerebral difusa e um aumento de sinal em T2, principalmente nos núcleos da base e substância branca. Estas anormalidades, contudo, não têm valor intransitivo, como documentadores de disfunção do Sistema Nervoso Central(SNC) (EVERAL, CHONG & WILKINSON, 1997). O estudo neurofisiológico, tipo eletroneuromiografia e potenciais evocados, podem ainda colaborar na investigação de sintomas discretos e estados sub-liminares, tanto do SNC quanto do Sistema Nervoso Periférico (CONNOLLY *et al.*, 1994; CONNOLLY *et al.*, 1995).

O estudo do líquor, tem importância equivalente ao da imagem. Elemento fundamental para exclusão de outros diagnósticos diferenciais (MONNO *et al.*, 1998), acena com a possibilidade de múltiplos estudos, na tentativa de encontro de um marcador laboratorial para o CCMHIV. As anormalidades no estudo geral são inespecíficas e podem aparecer tanto em pacientes assintomáticos, quanto sintomáticos, de modo indiferenciado. Pode haver pequena elevação no conteúdo protéico como também no número de leucócitos, às custas de linfomononucleares. A glicose usualmente é normal (MARSHALL *et al.*, 1988).

Em relação aos marcadores mais específicos, várias tentativas permeiam a literatura. O isolamento líquórico do HIV-1 e a detecção do antígeno HIV-1 p24, se mostraram de valor relativo para este propósito (BREW *et al.*, 1994; ROYAL *et al.*, 1994). A dosagem líquórica da Beta-2 microglobulina e da neopterinina, apesar de não específica, ou seja, podendo também aumentar em processos infecciosos secundários, tem boa relação com o CCMHIV, na exclusão de outros diagnósticos, a despeito de resultados quantitativos conflitantes em relação à magnitude das alterações anátomo-patológicas (BREW *et al.*, 1990; BREW *et al.*, 1992; BREW *et al.*, 1996; MCARTHUR *et al.*, 1992; WILEY *et al.*, 1992). A detecção quantitativa do RNA-HIV-1 líquórico por PCR, a exemplo do seu papel, na dosagem plasmática em relação à doença sistêmica, se mostra bastante atraente também como marcador da evolução do CCMHIV. Há resultados encorajadores, porém, ainda não suficientemente específicos (BREW *et al.*, 1997; CINQUE *et al.*, 1998; McARTHUR *et al.*, 1997).

O exame neuropsicológico tem o encargo da definição qualitativa e quantitativa das alterações cognitivas, sendo elemento fundamental de diagnóstico. Para isto, é necessário dispor de testagem que seja suficientemente ampla para abordar os domínios da cognição, geralmente comprometidos. Eles são lentificação psicomotora e prejuízo da concentração e da atenção. Várias são as estratégias para esta testagem (WORTH *et al.*, 1993). Uma das baterias mais sugeridas é composta por sete conhecidos testes: Dígitos em ordem direta e ordem inversa, Fluência verbal, Dígitos símbolo, e “Trail Making test” parte A e B (LEZAK, 1995; SELNES *et al.*, 1990; SELNES *et al.*, 1991a; SELNES *et al.*, 1991b; SELNES *et al.*, 1993).

Estudos longitudinais tendem a mostrar que com a evolução os pacientes assintomáticos tendem a melhorar o desempenho nas avaliações neuropsicológicas (SELNES *et al.*, 1995; STOUT *et al.*, 1995; POUTIANEN *et al.*, 1996; DAMOS *et al.*, 1997). Isto ocorre talvez em decorrência da eficácia do esquema terapêutico utilizado. Entretanto, nos pacientes com o diagnóstico clínico de aids o declínio no desempenho neuropsicológico é evidente. Tem sido argumentado que a subdivisão da amostra em pacientes assintomáticos e sintomáticos seria pouco sensível para avaliar o comprometimento cognitivo, especialmente em pacientes assintomáticos porque a maioria deles não tem déficit cognitivo algum (HEALTON *et al.*, 1995; WHITE *et al.*, 1995)

Embora haja um estudo (BORNSTEIN *et al.*, 1991) que demonstre a associação entre o número de linfócitos CD4 e desempenho neuropsicológico, ainda não está demonstrada consistentemente a relação entre piora no desempenho neuropsicológico e contagem de linfócitos CD4 (SELNES *et al.*, 1995; POUTIANEN *et al.*, 1996; VILLA *et al.*, 1996). Entretanto, a associação entre os achados imunológicos e alterações cognitivas pode vir a ser evidente nos estágios mais avançados da infecção (POUTIANEN *et al.*, 1996).

Com o evoluir da epidemia, o CCMHIV sofreu grande impacto das interferências terapêuticas, sobretudo pela introdução da zidovudina, como reportado por PORTEGIES *et al.* (1989). Estes autores observaram queda na prevalência de CCMHIV de 36% para 2%, entre os pacientes respectivamente não tratados e tratados com AZT. Outros autores (CHIESI *et al.* 1996; BRODT *et al.* 1997; SACKTOR *et al.*, 1999) também têm

demonstrado redução significativa nas taxas de prevalência de demência desde a introdução dos agentes anti-retrovirais, associados ou não aos inibidores de protease, sugerindo possível efeito neuroprotetor advindo da utilização dessas drogas, especialmente do AZT (SHIMITT *et al.*, 1988; SIDTIS *et al.*, 1993).

Outros agentes anti-retrovirais também têm modificado a evolução da epidemia, podendo também de forma direta ou indireta, repercutir sobre a doença viral primária do SNC (YARCHOAM *et al.*, 1987; SIDTIS *et al.*, 1993; GAZZARD & MOYLE, 1998; BRODT *et al.*, 1994; GILQUIN *et al.*, 1997).

Outra possível explicação para as discrepância nos resultados dos estudos pode estar nas diferenças metodológicas da avaliação cognitiva e no nível de escolaridade, além de outros fatores que não foram controlados como por exemplo: estresse e uso de medicação (SELNES *et al.*, 1995; DAMOS *et al.*, 1997; CONCHA *et al.*, 1997).

Apresentamos abaixo no quadro 4 o resumo de estudos importantes nesta área

Quadro 4: Resumo de estudos de avaliações neuropsicológicas em pacientes com HIV /aids

AUTORES	ANO	N	INSTRUMENTOS UTILIZADOS	TIPO DE ESTUDO (n° avaliações)	INTERVALO ENTRE AVALIAÇÕES	GRUPOS	DESEMPENHO NEUROPSICOLÓGICO
DAMOS et al.	1997	27 Gc=29	Trail Making Test Dígito Símbolo Figura de Rey Dígito Span Fluência verbal Minimental	Transversal	-	Assintomático Grupo controle	Resultados semelhantes para ambos os grupos
SELNES et al.	1995	138	Trail Making Test Dígito símbolo Figura de Rey	Longitudinal (4)	6 meses	Assintomático (CD4+ <200)	Tendência à melhora
						Aids	Tendência ao declínio
						Demência	Tendência ao declínio
VILLA et al.	1996	56 GC:32	Minimental Digito Span Digito Símbolo Fluência Verbal Trail Making Test	Longitudinal (2)	1 - 2 anos	Assintomático	Tendência ao declínio
POUTIAINEN et al.	1996	1ª - 24 2ª - 12	Trail Making Test Dígito Símbolo Figura de Rey Dígito Span Fluência verbal	Longitudinal (2)	1 ano	Assintomático	Tendência à melhora
						Sintomático	Tendência ao declínio
SACKTOR et al.	1999	411	Trail Making Test Dígito Símbolo Grouped Pegboard	Longitudinal (4)	6 meses	# Sem Alterações neuropsicomotora # Com alterações psicomotora	Tendência à melhora em ambos os grupos

Gc= grupo controle # Grupos de Medicação: MONOTERAPIA; COMBO-NO PI (antiretrovirais sem inibidor de protease); COMBO + PI (antiretrovirais com inibidor de protease)

Pode-se concluir que a prevalência do CCMHIV no início da epidemia HIV/aids apresentou redução após a introdução dos novos esquemas terapêuticos. A maioria dos estudos com avaliações neuropsicológicas mostra tendência a melhora no desempenho neuropsicológico dos pacientes assintomáticos.

Entretanto, este dado não se confirma nos estudos realizados nos pacientes com o diagnóstico clínico de aids, onde o declínio no desempenho neuropsicológico é evidente.

Os estudos indicam que as alterações cognitivas ocorrem na fase de imunossupressão instalada, podendo também estar correlacionada à infecção viral primária do SNC ou a outros marcadores que necessitam ser melhor estudados.

2.3.2. Alterações do humor

Vários estudos têm sido realizados para avaliação do comprometimento psicopatológico em pacientes infectados pelo HIV, principalmente, relacionados à alteração do humor.

Em muito destes estudos (CATALAN *et al.*, 1992; LYKETOS & HOOVER., 1996; CHANDRA *et al.*, 1998; FERNANDES *et al.*, 1997; JUDD *et al.*, 1997; CASTELLON *et al.*, 1998) foi encontrados aumento da prevalência de sintomas afetivos ou de transtorno do humor entre os pacientes infectados pelo HIV. Este achado justificado como sendo possivelmente resultado da associação dos sintomas físicos próprios da doença contribuindo para superestimar o diagnóstico de depressão. Foi demonstrado por CHANDRA *et al* (1998) correlação significativa entre depressão e presença de dor bem como ao uso ou abuso de bebidas alcólicas. PUGH & RICCIO (1994) indicam a presença de antecedentes psiquiátricos como sendo o fator preditor mais importante para ocorrência do transtorno do humor.

Outros estudos (WILLIAMS *et al.*, 1991; RICCIO *et al.*, 1994; ATKINSON *et al.*, 1998) não correlacionam o status HIV positivo com transtorno do humor. O estudo longitudinal de PUGH *et al* (1994) mostra uma redução dos escores de ansiedade que é

maior em pacientes infectados com o HIV que no grupo controle. Especula-se que este aumento da ansiedade no grupo controle possa estar refletindo receio desta população em vir a contrair o HIV. Por outro lado, a redução da ansiedade na população infectada poderia refletir um certo alívio por não ter que conviver com o medo de vir a ser infectado.

O quadro 5 mostra o resumo de estudos relevantes nesta área:

Quadro 5: Resumo de estudos de avaliações psicopatológicas do transtorno do humor em pacientes com HIV /aids

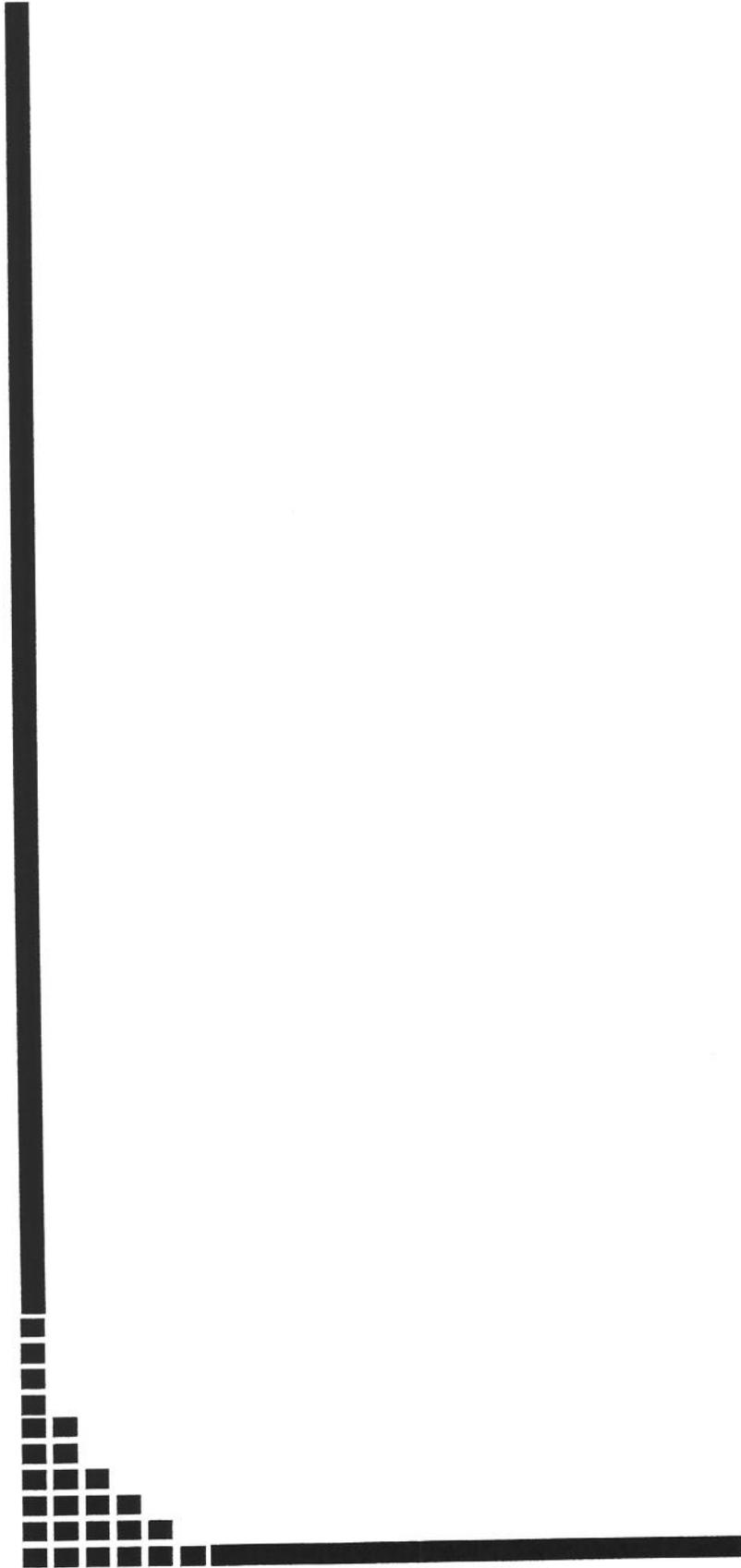
AUTORES	ANO	N	INSTRUMENTOS	TIPO DE ESTUDO (nº avaliações)	INTERVALO ENTRE AVALIAÇÕES	GRUPOS	RESULTADOS
JUDD et al.	1997	189	BDI DSM III -R	Transversal	-		•50% - BDI ≥ 14 (Depressão) •14% com Depressão pelo DSM III -R
FERNANDEZ et al	1997	58	BDI	Transversal	-		43% - BDI ≥ 15
CASTELLON et al.	1998	48 GC: 21	BDI	Transversal	-	HIV +	43%- BDI ≥ 16
						GC	24% - BDI ≥ 16
*CHANDRA et al.	1998	51	HAD CID - 10	Transversal	-	-	40% - Transtorno do Humor
PUGH et al	1994	41 GC: 20	HAD Outros	Longitudinal(3)	6 meses		Redução nos escores de ansiedade e depressão com a evolução melhor que no GC
LYKETSOS et al.	1996	911	CES - D CES - D (sem sintomas somáticos)	Longitudinal (14)	6 meses		Aumento dos escores para depressão com a evolução da doença

CES - D - Escala de Rastreamento Populacional para Depressão; BDI - Inventário de Depressão de Beck; HAD Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade; G C - Grupo Controle.

* Estudo realizado entre 0 - 6 meses após a descoberta da soroconversão

Utilizando escala psicopatológica que inclua sintomas somáticos, encontra-se aumento da prevalência de sintomas depressivos, principalmente se os pacientes avaliados estiverem hospitalizados devido à doença física. Esta prevalência não se confirma quando é utilizado escala de avaliação mais apropriada para avaliação de transtorno do humor em pacientes hospitalizados ou uso rigoroso dos critérios diagnósticos de transtorno do humor.

Pode-se concluir que a prevalência do transtorno do humor em pacientes HIV/aids é fortemente influenciada pela escala psicopatológica utilizada na avaliação e pelo momento da aplicação da mesma em relação a descoberta da soropositividade, presença de doença física ou ainda pela presença de antecedentes de transtorno psiquiátrico.



3. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

- Descrever o perfil e a evolução psicopatológica e neuropsicológica de pacientes infectados pelo HIV com prejuízo imunológico (CD4 entre 50 e 250) mas sem doença ativa no momento de início do estudo, num período de 36 meses.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar as possíveis relações entre desempenho cognitivo e estado psicopatológico com o estado clínico-somático e imunológico global do paciente, isto é, valores do CD4, carga viral e sintomas físicos.
- Verificar o poder preditivo da carga viral, dos valores de CD4, do estado psicopatológico e do desempenho cognitivo no momento inicial do estudo sobre a evolução dos pacientes depois de 6, 12, 18, 24, 30, e 36 meses particularmente em relação à evolução psicopatológica e neuropsicológica
- Verificar a influência da medicação anti-retroviral sobre a evolução psicopatológica, neuropsicológica e laboratorial (CD4 e carga viral).



4. HIPÓTESES

1. Posto que a literatura indica a infecção pelo HIV relaciona-se a maior morbidade psiquiátrica e neurológica, a gravidade da infecção pelo HIV deve influenciar o perfil psicopatológico e neuropsicológico dos indivíduos afetados.
 - 1.1. Os níveis baixos de CD4 estão correlacionados com pior desempenho cognitivo e pior estado psicopatológico.
 - 1.2. A maior carga viral correlaciona-se com pior desempenho cognitivo e um pior estado psicopatológico.
2. O perfil neuropsicológico e psicopatológico na avaliação inicial influencia a evolução neuropsicológica e psicopatológica 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses após a avaliação inicial.
 - 2.1. Pacientes que na fase inicial do estudo (T0) apresentam mais sintomas psicopatológicos evoluem com intensificação destes após 6, 12, 24, 30 e 36 meses.
 - 2.2. Pacientes que possuem pior desempenho cognitivo na avaliação inicial apresentam pior desempenho 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses depois.
3. Se a carga viral e a gravidade da infecção influenciam negativamente o desempenho cognitivo, e se os déficits forem reversíveis, a medicação anti-retroviral eficaz influencia a evolução positiva de recuperação.



5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1. DELINEAMENTO: TIPO E LOCAL DO ESTUDO

Para o cumprimento dos objetivos propostos realizou-se um estudo de coorte, fixa, concorrente de ingresso incidente inserida no ensaio clínico e laboratorial de pacientes soropositivo ao HIV-1.

O fator em estudo selecionado foi o perfil e a evolução neuropsicológica e psicopatológica em vários períodos de acompanhamento clínico.

Iniciou-se este trabalho com aplicação de testes e escalas semestralmente, em 150 pacientes incluídos e randomizados neste estudo a partir do protocolo de terapia anti-retroviral com inibidor de protease - Indinavir (protocolo 028, projeto de pesquisa: Estudo multicêntrico, duplo cego até abril/1997. Após essa data passou a ser aberto, randomizados em paciente soropositivos ao HIV-1 para comparar a eficácia e a segurança do MK-639 (L-735, 524), 800mg de 8/8h, administrados concomitantemente com o MK-639 isoladamente e com zidovudina isoladamente, na Universidade Estadual de Campinas).

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para um dos 3 grupos de tratamento. Com a evolução das pesquisas realizada em soropositivo ao HIV-1, cada grupo apresentou 3 momentos diferentes no tocante à medicação:

Primeiro Momento: Duplo cego

Grupo 1 – MK (Indinavir) + AZT (Zidovudina)

Grupo 2 – MK (Indinavir) + Placebo de AZT

Grupo 3- AZT + Placebo de MK (Indinavir)

Segundo Momento:

Grupo 1 – MK + AZT + 3TC (Lamivudina)

Grupo 2 – MK + Placebo de AZT + 3TC

Grupo 3 - AZT + Placebo de MK + 3TC

Terceiro Momento: Estudo passou a ser aberto

Grupo único : MK + AZT + 3TC

O acompanhamento dos pacientes foi realizado no ambulatório do Grupo de Pesquisa de Doença Sexualmente Transmissíveis (GPD) do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

Na primeira avaliação (T0), foram aplicados os testes neuropsicológicos e escala psicopatológica coincidindo com início da medicação antiviral, na segunda avaliação (T1) 6 meses depois, foram reaplicados os mesmos instrumentos, e assim sucessivamente, totalizando 6 avaliações.

A aplicação dos testes e escala foi feita pela pesquisadora e por psicólogas treinadas no serviço. O tempo levado para se aplicar a bateria foi em média de trinta minutos.

Os exames de laboratório foram colhidos no próprio serviço e realizados no Laboratório Fleury – São Paulo.

O acompanhamento clínico mensal foi feito pela equipe de infectologia do GPD.

5.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE:

Os critérios de inclusão e exclusão são os mesmos utilizados no protocolo 028. Quais sejam:

1. Critérios de Inclusão:

A. Paciente do sexo masculino ou feminino com, no mínimo 18 anos. As mulheres com potencial para engravidar apresentavam resultado negativo do exame de sangue para gravidez (β HCG) 10 dias antes da inscrição para o estudo e depois faziam o controle de natalidade adequado.

B. Paciente soropositivo ao HIV-1, confirmado por um exame ELISA positivo e um exame para comprovação “ Western blot ” (com o uso de critérios padronizados).

C. Os pacientes apresentavam contagem média de CD4 de 50-250 células/mm³ obtidas por dois exames separados com intervalo de no mínimo uma semana e ambos, 45 dias antes da fase de tratamento deste estudo.

D. Os seguintes resultados de exames de laboratórios eram obtidos nos 21 dias que precederam a fase de tratamento do estudo.

1 – Hemoglobina > 8,5 g/dl.

2 – Contagem absoluta de neutrófilos > 850/mm³

3 – Contagem de plaquetas \geq 75.000/mm³

4 – Creatinina < 2 X o limite superior do normal.

5 – Uréia sérica < 3 X o limite superior do normal.

6 – TP < 1,2 X o limite superior do normal e TTP < 1,5 X o limite superior do normal. Os pacientes com hemofilia podiam ser incluídos a critério do pesquisador.

7 – Bilirrubina sérica total dentro do normal; Fosfatase alcalina < 2,0 X o limite superior do normal, AST, ALT < 5,0 X o limite superior do normal.

E – Rx de tórax sem sinais de infecção pulmonar ativa nos 21 dias que antecederam o tratamento deste estudo.

F – ECC normal realizado antes do estudo.

G – Os pacientes que tivessem recebidos tratamento com análogos de nucleosídeo (incluindo zidovudina, zalcitabina e/ou didanosina) deveriam concordar em suspender o uso destes agentes duas semanas antes do início do estudo

2. Critério de Exclusão:

A – Gravidez ou amamentação.

B – Uso anterior de qualquer inibidor de protease de HIV.

C – Uso anterior significativo (> 2 semanas no total) com análogos de nucleosídeo (incluindo zidovudina, zalcitabina e/ou didanosina). Os pacientes com reconhecida intolerância ao tratamento com zidovudina (incluindo hipersensibilidade a zidovudina ou qualquer componente de sua fórmula).

D – Uso de tratamento crônico para qualquer infecção oportunista ou qualquer doença maligna. A profilaxia para as infecções oportunistas consistentes com o tratamento padrão foi permitida com os seguintes agentes: pentamidina em aerosol, dapsona, antifúngicas tópicos, trimetropina/sulfametazazol e ionizada (INH), fluconazol, claritromicina e rifanbutina.

E – Uso de agentes anti-retovirais (além dos especificados nesse protocolo), rifampicina, ou aciclovir crônico. O uso intermitente de aciclovir para infecções específicas será permitido à critério do pesquisador.

F – Qualquer paciente com história de toxoplasmose do SNC ou retinite por citomegalovirus ou meningite criptocócica, criptosporíadiase, complexo *Mycobacterium avium* (MAI ou MAC) ou qualquer paciente que estiver recebendo tratamento para tuberculose. Isto não exclui a profilaxia com isoniazida (INH).

G – O uso de qualquer agente em estudo ou agentes imunomoduladores (GM-CSF, interferon, etc.) nos trinta dias que antecederam o estudo. Após a terapia do estudo ter sido iniciada, foi permitidos o G-CSF ou a eritropoetina, de acordo com as práticas clínicas estabelecidas e aceitas, conforme necessário para contagens de células sanguíneas persistentemente baixas (após segunda ocorrência) e que, na opinião do pesquisador, são secundárias à terapia com análogos de nucleosídeo.

H - Abuso do uso de bebidas alcólicas ou drogas que na opinião do pesquisador possa interferir com aderência ou a segurança do paciente.

I - Sorologia positiva para doença de chagas.

J – Qualquer paciente com diagnóstico de linfoma.

L – Previsão para uso de tratamento imunossupressor para tratamento da doença maligna durante o estudo.

M – qualquer paciente com diagnóstico de sarcoma visceral de Kaposi.

N – Câncer cervical invasivo.

O – Hepatite Aguda

P – Analfabeto

Q – Deficiente visual e auditivo

5.3. AMOSTRAGEM: SELEÇÃO DA AMOSTRA:

Em 1995 houve uma ampla divulgação através dos meios de comunicação e sistema de saúde de uma pesquisa oferecida pelo HC-UNICAMP em que se testava nova medicação para o HIV.

No período de 01/95 a 09/96 uma população de 1293 pacientes com sorologia positiva para o HIV-1 procuram o serviço, provindos dos diversos serviços de saúde de Campinas e região em busca do novo tratamento para o HIV. Entre estes, 1143 pacientes não foram incluídos no estudo em decorrência dos critérios de exclusão dos mesmos.

Será mostrado a seguir o perfil da amostra de não incluídos:

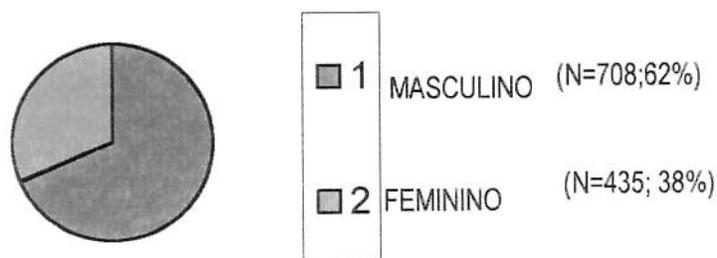


Gráfico 1: Distribuição da amostra não incluídos no estudo, segundo o gênero.

Tabela 1: Pacientes que não foram incluídos no estudo, de acordo com a média, mediana, desvio-padrão e valores mínimo e máximo, segundo a idade.

VARIÁVEL	MÉDIA	MEDIANA	DESVPAD	MINIMO	MÁXIMO
IDADE (ANOS)	32,4	31	7,7	18	66

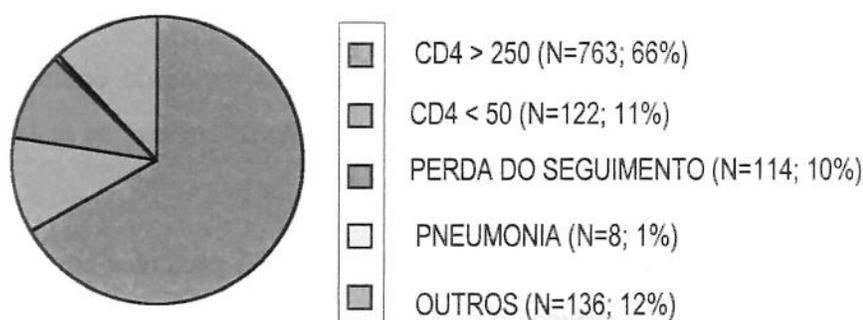


Gráfico 2: Distribuição da amostra de não incluídos segundo os critérios de exclusão

5.4. IMPLEMENTAÇÃO DO ESTUDO:

As consultas foram marcadas mensalmente com a equipe de infectologistas, passando por uma avaliação clínica e laboratorial e, a cada 6 meses, os pacientes passavam também por uma avaliação neuropsiquiátrica.

5.4.1. Avaliação pré-tratamento

Antes da introdução da medicação foram colhidos os seguintes dados através de questionário especificamente construído para este estudo: idade, gênero, escolaridade, modo de contaminação, antecedentes neurológicos e psiquiátricos. Visou-se com isso identificar possíveis fatores relacionados à alterações neuropsicológicas e psicopatológicas não relacionadas diretamente com a infecção pelo HIV.

5.4.2. Avaliação neuropsicológica

Os pacientes foram submetidos semestralmente desde de maio de 1995 à avaliação em várias dimensões neuropsicológicas com a seguinte bateria de testes neuropsicológicos:

5.4.2.1. Mini exame do estado mental (MEM)

O Mini Exame do Estado Mental de FOLSTEIN *et al.*, (1975) permite avaliar: orientação temporal e espacial, retenção, atenção e cálculo, memória, linguagem e habilidade práxicas.

A pontuação máxima é de 30 pontos. Resultados iguais ou inferiores a 24 indicam redução da capacidade mental; enquanto pontuações iguais ou superiores a 28 sugerem ausência de alterações do estado mental. (FOLSTEIN & MCHUGH, 1975). Valores intermediários serão de interpretação mais difícil. O MEM foi validado no Brasil por SEABRA *et al.* em 1990.

Em seu estudo sobre MEM, ANTHONY *et al.*, (1982) estabelecem para o valor de corte padrão 24, com sensibilidade de 87% e especificidade de 82%, porém fazem a ressalva de que em indivíduos com menos de 8 anos de escolaridade, a especificidade do teste cai para 63,3% quando comparado a 100% para indivíduos com alta escolaridade. BERTOLUCCI *et al.*, (1994) estudando população brasileira, encontra valores praticamente superponíveis aos valores de ANTHONY.

5.4.2.2. Fluência verbal

A Fluência verbal é a habilidade de produzir discurso espontâneo sem pausas na verbalização ou falhas na evocação de palavras. Há dificuldades nessa habilidade quando existem lesões nos lobos frontais e no hemisfério cerebral dominante, esquerdo, ou demências iniciais sem produzir verdadeira afasia (SIVIERO, 1995).

As instruções para o teste são de que o paciente verbalize a quantidade que ele conseguir de nomes de animais de qualquer tipo: domésticos, aves e outros, em 60 segundos.

O indivíduo normal produz de 18 a 22 nomes de animais. Resultados abaixo de 13 podem merecer mais indagação e abaixo de 10 indicam problemas na evocação de palavras e na fluência verbal (WELSH, *et al.*, 1994; NITRINI, 1994).

O efeito educacional demonstra leve interferência só em indivíduos com mais de 12 anos de escolaridade, e o efeito idade demonstra um pequeno declínio após 70-75 anos, sendo todavia insignificante em adultos e idosos normais (SIVIERO, 1995).

5.4.2.3. Dígitos símbolos

Este teste requer a substituição de um número por um símbolo pré-fixado, visando avaliar a atenção, concentração e a rapidez psicomotora. É considerado uma medida sensível para detecção de disfunção cerebral (HESTAD *et al.*, 1993).

O total de pontos é o número correto de símbolos completados em 90 segundos.

Exemplo:

1	2	3	4	5	6
⊥	—	o		x	^

1	2	3	4	5	6

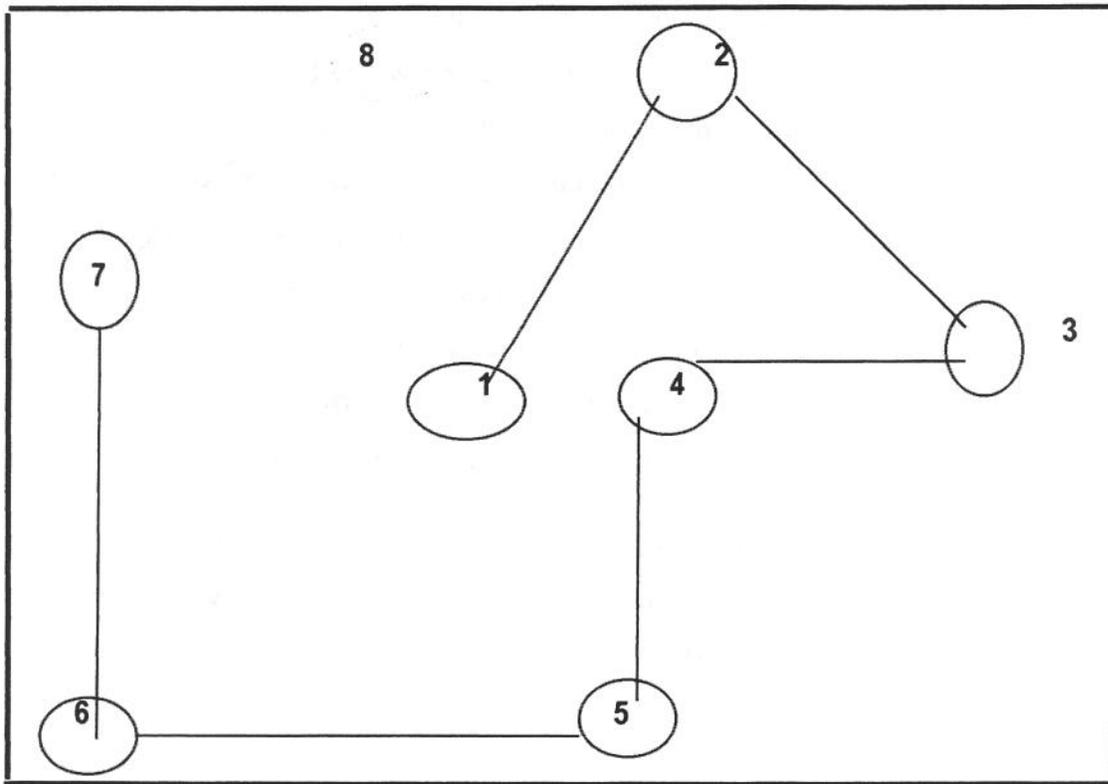
4	5	4	6	3	2

5.4.2.4. “Trail Making test” parte A e B (TMA E TMB)

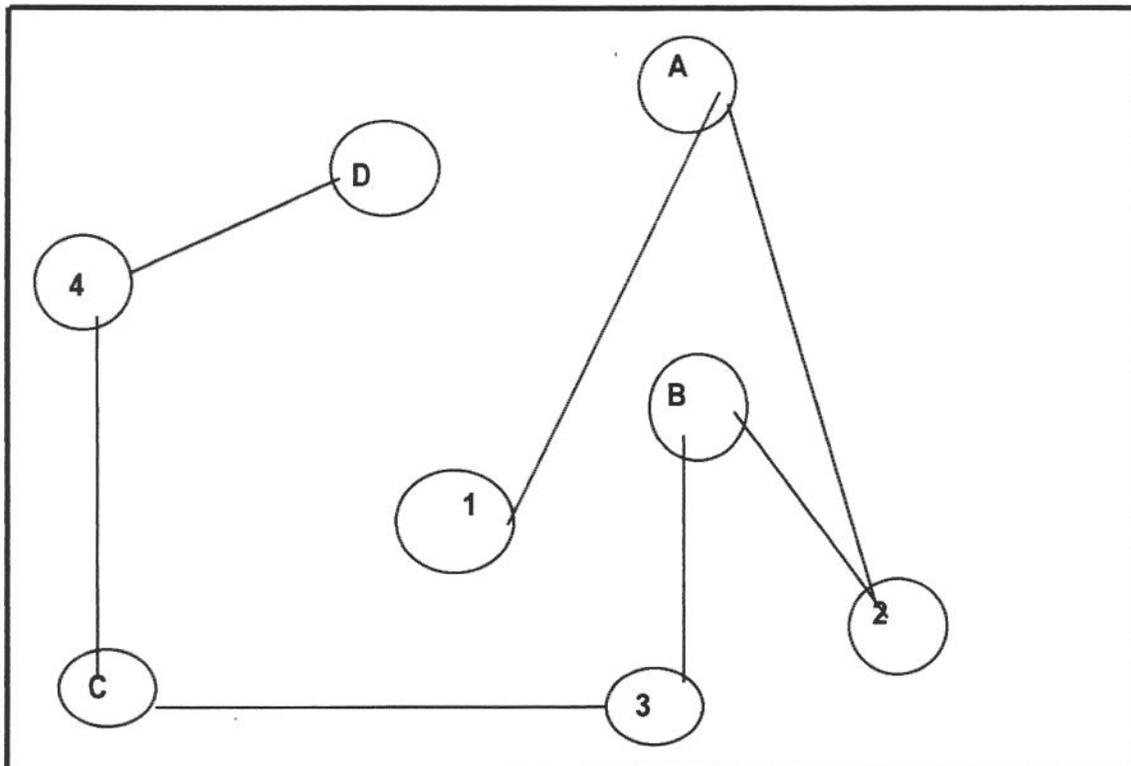
O teste de formação de trilhas (“Trail Making test” - ARMITAGE, 1946) é constituído de duas partes. Parte A, solicita-se ao paciente que desenhe rápida e acuradamente uma linha, ligando em seqüência uma colocação aleatória de círculos numerados em uma página. O nível de dificuldade é aumentado na parte B, ao ter o paciente que unir novamente em seqüência uma colocação aleatória de círculos, desta vez contendo tanto números como letras, exigindo que o paciente vá do 1 para o A, do A para o 2, do 2 para o B e assim por diante. O tempo de aplicação do teste não deve exceder à 6 minutos. O escore é dado pelo tempo utilizado para o para à formação das trilhas, sendo que, o indivíduo normal executa a tarefa em um tempo menor ou igual à 90 segundos.

Este teste examina a concentração, o esquadrinhamento visual e a flexibilidade na mudança de contextos cognitivos, estando entre os mais sensíveis à presença de lesão cerebral (CROCKETT *et al.*, 1988; ZOMEREN & BROUWER, 1990).

Exemplo: Parte A



Parte B



5.4.2.5. Teste de memória lógica

No teste de memória lógica (LM-O, LM-R) (D. WECHSLER, 1945; 1987) o examinador lê duas histórias. Após a leitura de cada uma, solicita-se que o paciente recorde de forma espontânea e a conte. A história A contém 24 idéias e a B contém 22. Para cada idéia recordada dá-se um ponto. O total do escore é dado pelo número de idéias recordadas em cada história. O valor máximo do escore é 23, isto é, $(A + B)/2$, e o limite de normalidade é dado por um valor maior ou igual à 50% do escore máximo (LEZAK, 1995; ABIKOFF *et al.*, 1987).

5.4.2.6. Dígitos span

Repetição de Dígitos (DRF) - Ordem Direta

Este teste é aplicado de acordo com o método de BENTON & BLACKBUM (1957). Iniciamos o teste com uma sequência de três dígitos. Solicita-se ao paciente que ouça a sequência de números com atenção e após uma pausa, repita-a. Prossegue-se com os próximos testes aumentando um dígito nas séries seguintes. Interrompe-se após o insucesso em 3 testes consecutivos.

Repetição de Dígitos (DRR) - Ordem Inversa

Este teste é aplicado de acordo com o método de BENTON & BLACKBUM (1957). Iniciamos o teste com uma sequência de dois dígitos. Solicita-se ao paciente que ouça a sequência de números com atenção e após uma pausa, a repita na ordem inversa. Prossegue-se com os próximos testes aumentando um dígito nas séries seguintes. Interrompe-se após o insucesso em três testes consecutivos.

Cada sequência repetida corretamente vale um ponto. Espera-se que um indivíduo normal reproduza cinco ou mais séries corretamente em cada teste (DRF e DRR).

Estes testes (DRF e DRR) envolvem tarefas que acessam a capacidade de retenção na memória de curto prazo, avaliando, portanto, a atenção, concentração e memória imediata. O DRF - memória imediata e atenção e o DRR - memória operativa: centro executivo (PORTO *et al.*, 1995).

Exemplo:

ORDEM DIRETA

5-8-2	3
6-9-4	3
6-4-3-9	4
7-2-8-6	4
4-2-7-3-1	5
7-5-8-3-6	5

ORDEM INVERSA

2-4	2
5-8	2
6-2-9	3
4-1-5	3
3-2-7-9	4
4-9-6-8	4

5.4.2.7. Figura complexa de rey-osterreth

É um teste de memória visual. Consiste em solicitar ao paciente que desenhe uma cópia da figura complexa de Rey, em duas dimensões. Aproximadamente 20 minutos depois pede-se ao paciente que recorde a figura e reproduza-a.

Este teste permite avaliar uma variedade de processos cognitivos incluindo a habilidade organizacional e estratégias para resolver problemas, bem como as funções de memória e a capacidade perceptiva e motora (WEBER & HOLMES, 1986).

Obs: A Figura Complexa de Rey só foi introduzida no estudo à partir de T2.

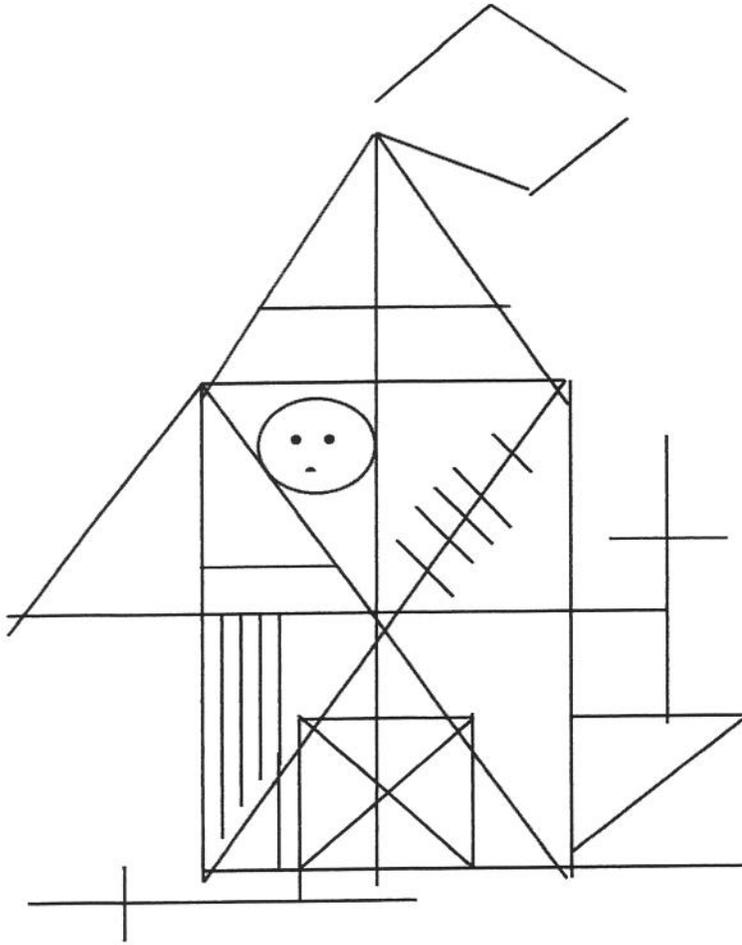


Figura 1: Teste da figura complexa de Rey

5.4.3. Avaliação psicopatológica

A cada semestre os pacientes foram avaliados psicopatologicamente com o seguinte instrumento:

5.4.3.1. “Hospital anxiety and depression scale” (HAD)

Avalia ansiedade e depressão sem recorrer a itens contendo sintomas somáticos (ZIGMOND & SNAITH, 1983). Por esta razão tem sido amplamente utilizada para avaliar transtornos do humor em pacientes com doenças físicas.

A escala HAD contém 14 questões do tipo múltipla escolha. Compõe-se de duas subescalas, para avaliar ansiedade e depressão, com sete itens cada. Destina-se a detectar graus leves de transtornos afetivos em ambientes não psiquiátricos. A pontuação global em cada subescala vai de 0 a 21. O ponto de corte de ambas as escalas (HAD-A e HAD-D) é de 8/9.

Validada no Brasil por BOTEGA *et al.*, (1995), apresentando os seguintes coeficientes de validação: A subescala de ansiedade (HAD-A) apresenta uma sensibilidade de 93,7% especificidade de 72% valor preditivo positivo de 48,4% e valor preditivo negativo de 97,7%. A subescala de depressão (HAD-D) , uma sensibilidade de 84,6% e uma especificidade de 90,3%.

Durante a aplicação as questões são lidas em voz alta para contornar os problemas de baixa escolaridade e solicita-se que as resposta baseando-se em como se sentiu na última semana.

5.5. ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho obedeceu às normas da convenção de Helsinque e às normas da resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, relacionadas a pesquisa em seres humanos. Também foi aprovado pela Comissão de Ética Médica do HC da UNICAMP.

Os pacientes só foram incluídos no estudo após ciência e assinatura do Termo de Consentimento Esclarecido Pós Informação.

5.6. ANÁLISE DOS DADOS E METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Utilizou-se um sistema de banco de dados relacional e o programa CLIPPER para inserção das informações obtidas. Os cálculos estatísticos foram realizados com o sistema SAS (“Statistical Analysis System” versão 6.12).

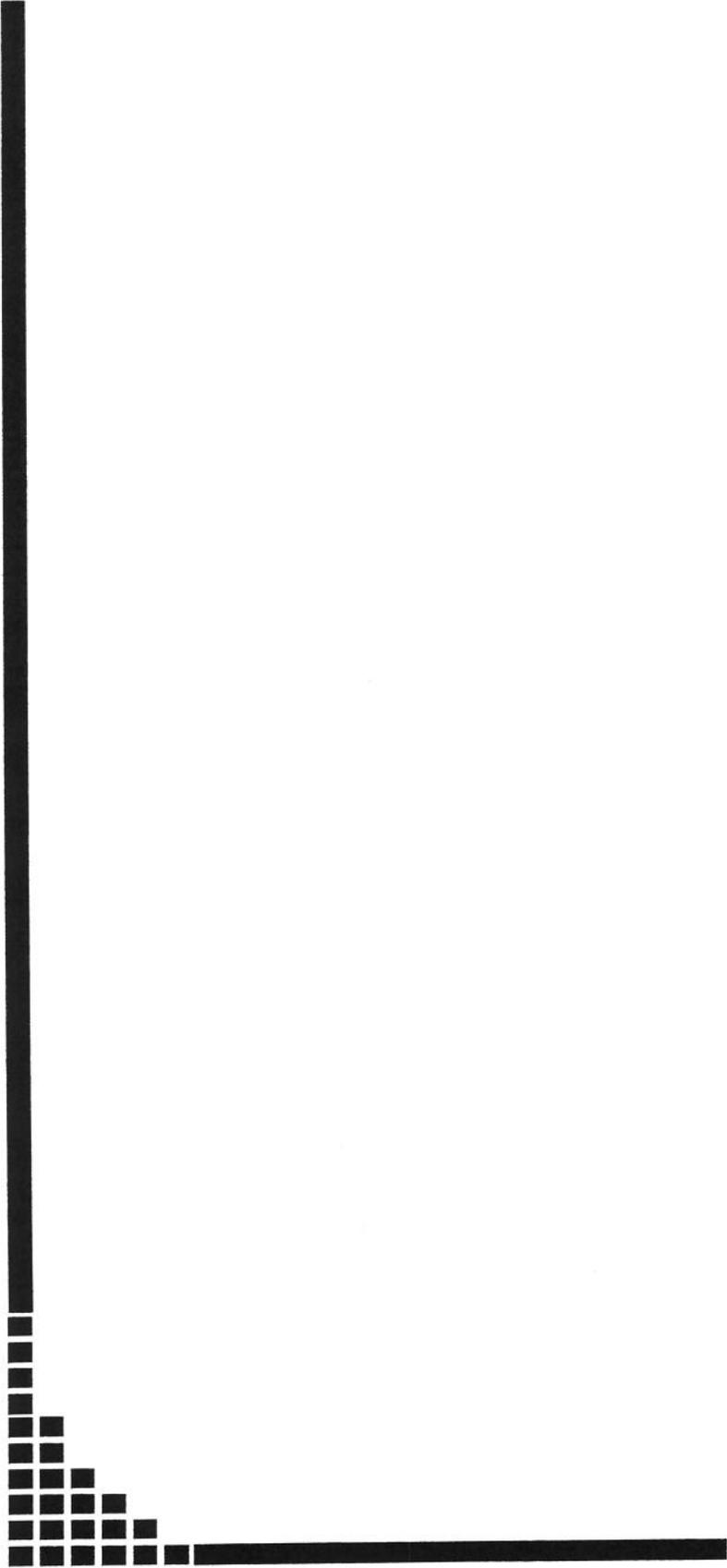
METODOLOGIA ESTATÍSTICA

- Análise Descritiva : foram calculadas as estatísticas descritivas, para as variáveis sócio-demográficos ,antecedentes psiquiátricos, características laboratoriais, avaliação neuropsicológica e psicopatológica e tabelas de freqüência para antecedentes psiquiátricos.
- Para comparar as variáveis clínicos laboratoriais, medidas em escala contínua com as demais variáveis que apresentam escala categórica, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney . Este teste compara a soma dos postos das observações em cada grupo é usado quando a suposição de Normalidade não é satisfeita (ex: MEM, gênero).
- Para calcular a correlação entre duas variáveis contínuas foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, mais adequado quando a suposição de não há necessidade de distribuição Normal. Este coeficiente assume valores de -1 a + 1, sendo que quanto mais próximo de +1, maior a correlação positiva entre as variáveis. Quanto mais próximo de -1, maior a correlação negativa e quanto mais próximo de 0, menor a correlação entre as variáveis.
- Para verificar associação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste Quiquadrado e quando os valores esperados foram menores que 5 em pelo menos uma das caselas da tabela, foi utilizado o teste exato de Fisher.
- Teste de comparação múltipla de médias de Tukey: utilizado para descreveras diferenças entre os grupos: assintomáticos, sintomáticos e aids.
- Análise Longitudinal usando área sob a curva (AUC): como outra opção para análise longitudinal dos dados, utilizamos a área sob a curva (AUC: “Area Under Curve”) (Matheus *et al.*, 1990) para valores basais. Nesse método, o valor da variável no tempo T0 é considerado como basal, e desse modo calcula-se a área sob a curva formada pelo polígono dos valores da variável em cada tempo (são somas de áreas de trapézios). Assim, uma área positiva indica aumento dos valores com o tempo, ao passo que uma negativa mostra decréscimo dos valores no tempo em relação ao tempo T0. Após o cálculo das áreas para

cada variável, considerando apenas os n=88 pacientes que responderam a todos os testes nos 6 tempos, utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman para verificar relação entre carga viral e CD4 e os demais testes neuropsicológicos e escalas psicopatológicas.

•Análise longitudinal usando GEE: para estudar a relação entre a contagem de CD4 e a Carga Viral com os exames Neuropsicológicos foi utilizada a análise de Modelos Lineares Generalizados, com estimação através de Equações de Estimação Generalizadas (GEE – “Generalized Estimating Equations”) (HAND & CRWDER, 1996; LIANG & ZEGGER, 1986), pois os pacientes são acompanhados em 6 tempos diferentes, o que caracteriza análise com medidas repetidas. Foi ajustado um modelo de GEE para cada teste Neuropsicológico: MEM, Fluência Verbal, Dígito Símbolo, HAD Ansiedade, HAD Depressão, Dígito Span Ordens Direta e Indireta, Memória Lógica, “Trail Making test” parte A e B. Todas as variáveis foram utilizadas em escala contínua (sem categorização); as variáveis CD4, carga viral, Dígito Símbolo e “Trail Making test” parte A e B foram transformadas por escala logarítmica (ln) para adequação da análise.

Neste modelo o paciente é comparado com ele mesmo, utilizando a avaliação inicial (T0) como referência para os demais tempos, evitando possível viés de regressão a média.



6. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

Dos 150 pacientes que iniciaram o estudo, somente 88 concluíram o seguimento, totalizando 6 avaliações que serão utilizadas no estudo longitudinal.

Foram excluídos do estudo longitudinal 62 pacientes. Na população de excluídos encontrou-se uma prevalência de pacientes do sexo masculino (n=48; 77,4%), em relação ao sexo feminino (n=14; 22,6%).

Aderiram ao seguimento 88 pacientes. Na população encontrou-se uma prevalência de pacientes do sexo masculino (n=55; 62,5%) em relação ao sexo feminino (n=33; 37,5%). Não houve diferença significativa da distribuição por sexo entre os grupos de incluídos e excluídos. Verificou-se apenas uma tendência (p= 0,052) a maior frequência de indivíduos do sexo masculino no grupo excluídos.

Tabela 2: Resultados das comparações entre os pacientes excluídos e incluídos no estudo longitudinal para a variável gênero

Variável	Incluídos	Excluídos	Total	Qui-quadrado
				p-valor*
Masculino	55 (62,50)	48 (77,4)	103	0,052
Feminino	33(37,5)	14 (22,6)	47	
Total	88	62	150	

*Significativo quando $p \leq 0,05$

Não houve diferença significativa da distribuição por idade entre os grupos de incluídos e excluídos. Houve apenas tendência dos indivíduos incluídos a apresentar uma idade superior aos indivíduos excluídos (2 anos a mais , em média) (tabela 3).

Tabela 3: Resultados das comparações de médias entre os pacientes excluídos e incluídos no estudo longitudinal para a variável idade.

Variável	Nível	Médias	Teste de Mann-Whitney
			p-valor*
Idade (anos)	Excluídos	31 ± 7	0,0732
	Incluídos	33 ± 8	

*Significativo quando $p \leq 0,05$

A maioria dos pacientes excluídos, saíram do estudo devido a facilidade da assistência médica próxima de sua residência (tabela 4).

Tabela 4: Pacientes excluídos do estudo longitudinal, de acordo com os motivos da exclusão.

N	MOTIVO DA EXCLUSÃO
48	ABANDONO: TERMINO DA AJUDA DE CUSTO FORNECIDA PELA MERK, CANSAÇO DEVIDO AO LONGO TEMPO DE SEGUIMENTO E FACILIDADE DE CONTINUAR O ACOMPANHAMENTO PRÓXIMO DA SUA RESIDÊNCIA
10	ÓBITOS
4	PRISÕES: TRÁFICO E /OU USO DE DROGA

Tabela 5: Causa de morte dos pacientes excluídos do estudo longitudinal

ALOCAÇÃO	CAUSAS DA MORTE
6143	HEPATITE C
6016	TUBERCULOSE
6014	INFARTO AGUDO DO MIOCARDIO
6121	SALMONELOSE
6128	CA GÁSTRICO
6950	ASSASSINATO
6303	HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTADA
6796	NEUROTOXICOPLASMOSE
6362	SEM INFORMAÇÃO
6802	SEM INFORMAÇÃO

2. DADOS COLHIDOS NO INÍCIO DO ESTUDO (N=88)

• PERFIL SÓCIO-DEMOGRÁFICO

Todos os pacientes eram alfabetizados. O primeiro grau incompleto foi predominante (n= 30; 34%). Sendo que, 66% tinham o primeiro grau completo ou mais (Gráfico 3).

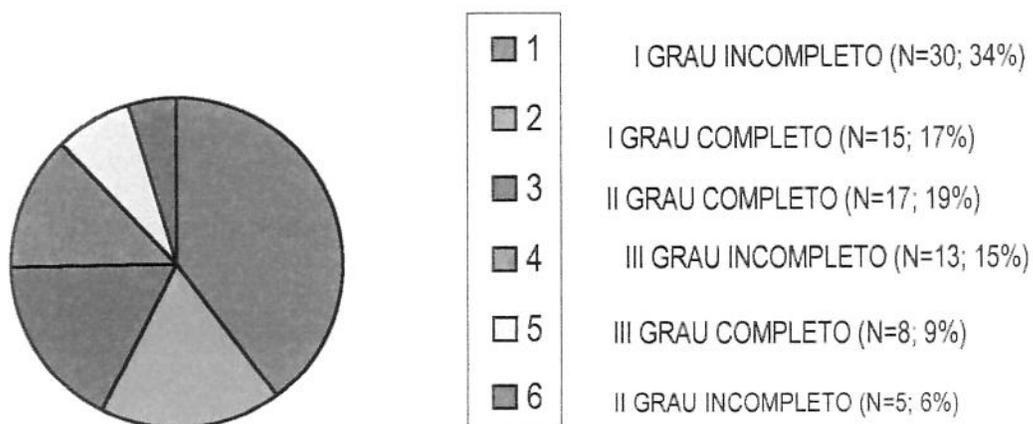


Gráfico 3: Análise gráfica da população de pacientes incluídos no estudo longitudinal segundo o grau de escolaridade.

A média de escolaridade predominante foi de $8,9 \pm 3,9$ anos. (tabela – 8).

Tabela 6: Análise descritiva dos pacientes incluídos no estudo longitudinal de acordo com a média, mediana, desvio-padrão e valores mínimo e máximo, segundo a escolaridade.

VARIÁVEL	MÉDIA	MEDIANA	DP	MINIMO	MÁXIMO
ESCOLARIDADE (ANOS)	8,9	8	3,9	1	20

Mais da metade da população estudada encontrava se ativo (n=64; 73%)

(Gráfico – 4)

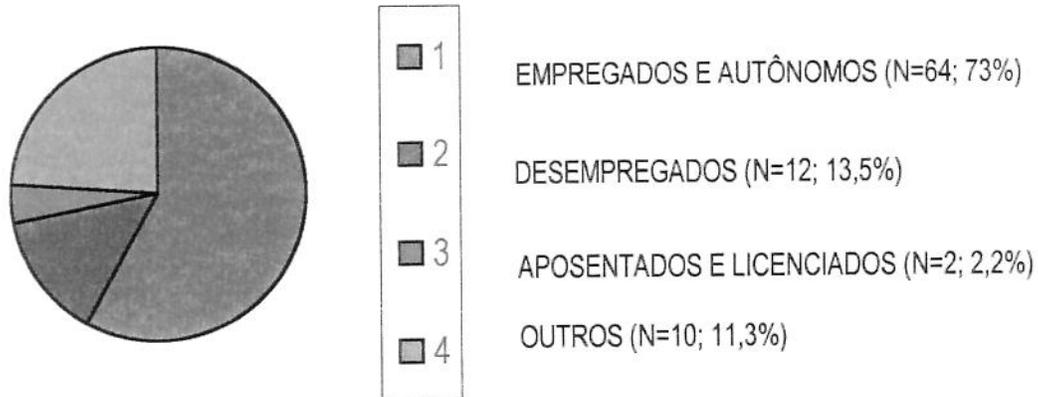


Gráfico 4: Análise gráfica dos pacientes incluídos no estudo longitudinal segundo o estado ocupacional.

Encontrou-se uma prevalência de transmissão heterossexual em 57% dos casos seguido da transmissão homossexual em 23% dos casos e uso de drogas injetáveis em 14% (Gráfico 5).

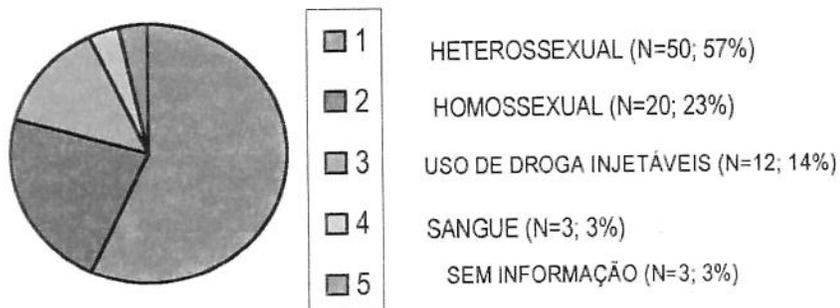


Gráfico 5: Análise gráfica dos pacientes incluídos no estudo longitudinal segundo modo de transmissão

• ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS

Nesta população encontrou-se freqüência de pacientes com transtorno psiquiátrico precedendo a infecção pelo HIV de 46% (n= 40), (Gráfico 6).

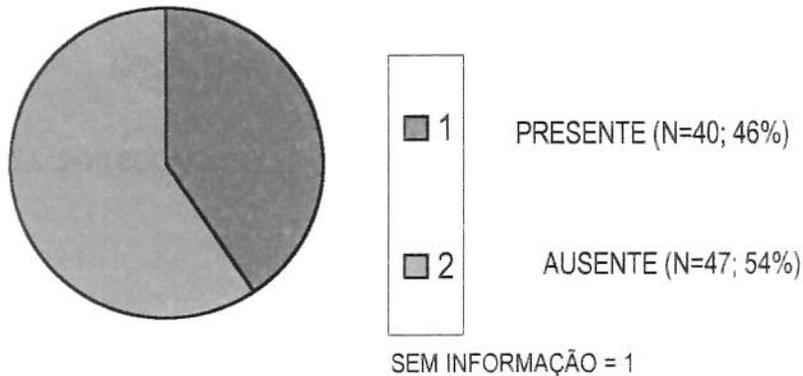


Gráfico 6: Análise gráfica da população estudada, de acordo com os antecedentes de transtornos psiquiátricos.

A freqüência de pacientes que procuraram assistência médica devido à transtornos psiquiátricos foi de 18% (n=16), inferior à daqueles que referiram antecedentes psiquiátricos (46%; n=40), (Gráfico 7).

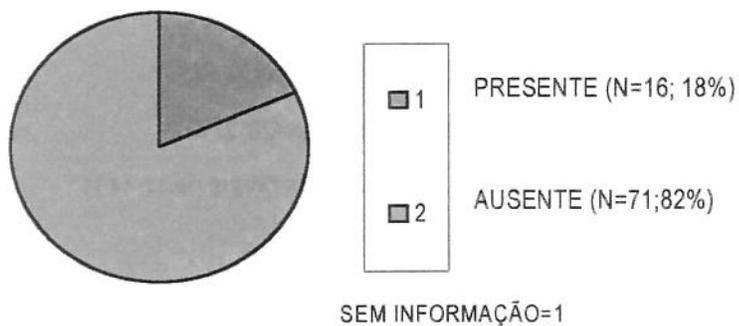


Gráfico 7: Análise gráfica da população estudada de acordo com os antecedentes de ter procurado médico devido a transtornos psiquiátricos.

Encontramos uma frequência de pacientes que já haviam procurado psicoterapia de 26% (n=23), (Gráfico 8).

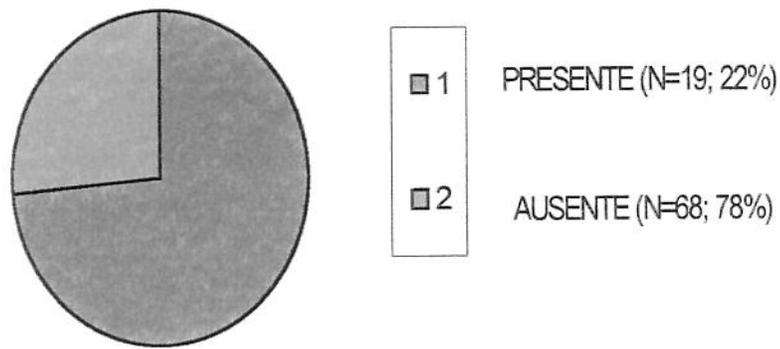


Gráfico 8: Análise gráfica da população estudada de acordo com os antecedentes de psicoterapia.

A maioria dos pacientes negou ter procurado qualquer tipo de tratamento alternativo (71%; n= 62), entre os que procuram esse tipo de ajuda, o Centro Espirita vem em primeiro lugar (14%; n=12), seguido de Benzedeira (3,5%; n=3) e dos Padres, Pastores e Homeopatia com 2,5% cada um(n=4) (Gráfico 9).



SEM INFORMAÇÃO =1

Gráfico 9: Análise gráfica da população estudada, segundo os antecedentes de tratamento alternativos.

A frequência de pacientes que referiram dificuldades devido ao uso ou abuso de bebidas alcoólicas foi de 22% (n=19) (Gráfico 10).

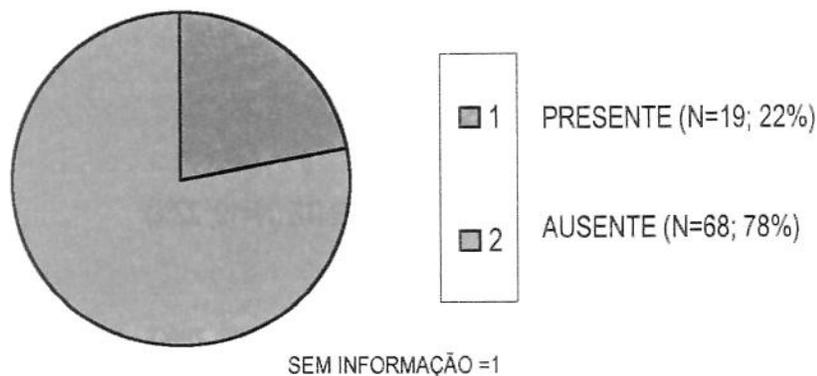


Gráfico 10: Análise gráfica da população estudada de acordo com os antecedentes de alcoolismo.

Somente 5% (n=4) dos pacientes referiram já ter se submetido a tratamento para alcoolismo, sendo uma prevalência bem inferior comparando com aqueles pacientes que referiram dificuldades devido ao uso ou abuso de bebidas alcoólicas (22%; n=19), (Gráfico 11).

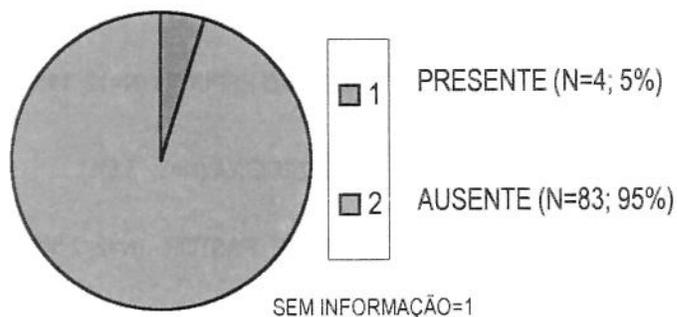


Gráfico 11: Análise gráfica da população estudada de acordo com antecedentes de tratamento para alcoolismo.

A frequência de pacientes que referiram dificuldades, devido ao uso ou abuso de drogas foi de 5% (n=4) (Gráfico 12).

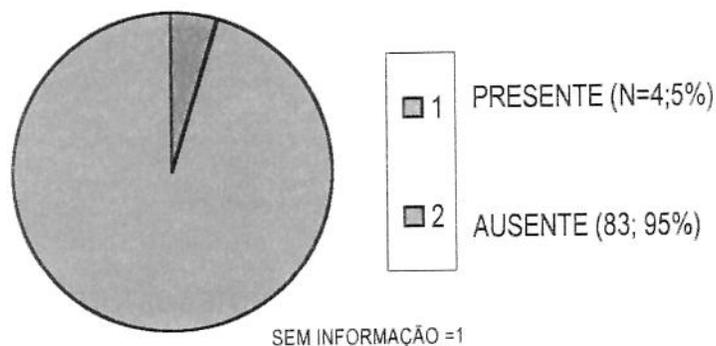


Gráfico 12: Análise gráfica de acordo com presença ou ausência de problemas por uso ou abuso e drogas.

• PERFIL CLÍNICO

Os pacientes apresentaram poucas variações nos estádios clínicos ao longo do seguimento (tabela 7).

Tabela 7: Análise descritiva da amostra segundo os estádios clínicos (CDC -1992)

TEMPO	GRUPO	FREQÜÊNCIA (%)	FREQ. ACUM
T0	A 2	12 (13,6)	12
	A 3	18 (20,5)	30
	B 2	17(19,3)	47
	B 3	33 (37,5)	80
	C 2	1(1,1)	81
	C 3	7 (8)	88

Encontrou-se uma discreta prevalência de pacientes na fase sintomática (n=57; 66%), que corresponde aos estádios clínicos (CDC) B e C, sendo B, sintomático (não A e não C), e C, AIDS (Gráfico 13).

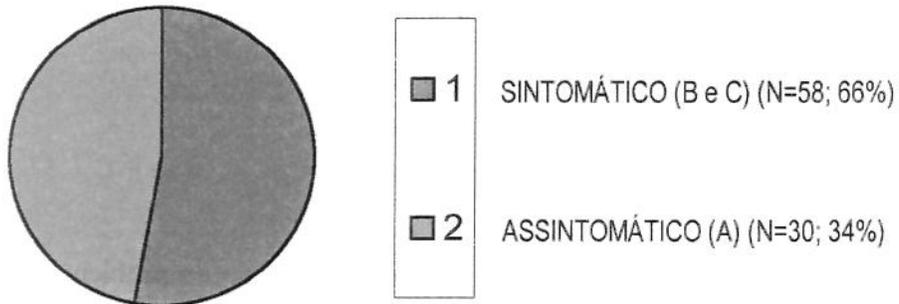


Gráfico 13: Análise gráfica da população estudada segundo a presença ou ausência de sintomas.

3. PERFIL LABORATORIAL NO SEGUIMENTO DE 36 MESES

Ao iniciar o estudo, os pacientes apresentavam perfil laboratorial homogêneo como características dos critérios de inclusão e exclusão. No seguimento observou-se aumento contínuo do CD4, bem como redução progressiva da carga viral (tabelas 8 e 9)

Tabela 8: Análise descritiva da amostra de acordo com a média, mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo apresentados nos exames laboratoriais - CD4

VARIÁVEIS	TEMPO	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
CONTAGEM CD4	T0	161,1	59,5	50,0	254,0
	T1	232,5	105,5	28,0	534,0
	T2	270,8	124,5	65,0	748,0
	T3	300,8	137,7	64,0	717,0
	T4	328,5	156,5	20,0	754,0
	T5	331,8	162,7	7,0	896,0

Tabela 9: Análise descritiva da amostra de acordo com a média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo apresentados nos exames laboratoriais – carga viral:

VARIÁVEIS	TEMPO	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
CARGA VIRAL	T0	58.959,92	84.302,66	500	449.190,0
	T1	25.182,77	41.809,53	0,0	210.392,0
	T2	20.459,99	59.944,17	0,0	420.492,0
	T3	22.265,70	81.090,90	0,0	621.352,0
	T4	12.611,59	44.160,32	0,0	290.400,0
	T5	19.707,91	55.111,0	0,0	310.000,0

• DIAGRAMA DE DISPERSÃO COM ANÁLISES ESTATÍSTICAS DA CORRELAÇÃO ENTRE O LOG. DA AUC DA CARGA VIRAL E LOG. DA AUC DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4 E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

Quando se observa a AUC do log. da carga viral no eixo Y do diagrama de dispersão verificou-se valores negativos, demonstrando que a maioria dos pacientes apresentou redução da carga viral ao longo do tempo. Por outro lado, os valores do log. de CD4 representados no eixo das X, apresentam valores positivos da AUC, demonstrando aumento da contagem de células de CD4 na maioria dos pacientes.

O diagrama mostra que houve correlação significativa negativa entre a avaliação dos valores de CD4 e carga viral, pois variaram em sentidos contrários ($r_s = -0,6123$; $p < 0,01$) (Gráfico 14).

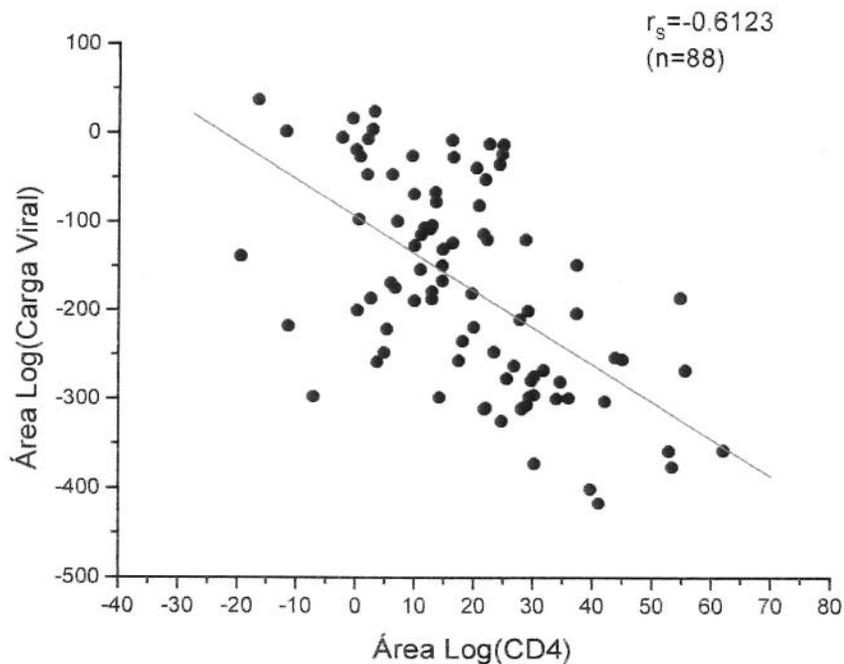


Gráfico 14: Análise gráfica da correlação entre a AUC do log. de carga viral e log. de CD4 nos tempos de T0 – T5.

• • DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO COMPORTAMENTO DA AUC DO LOG. DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4

Para melhor visualização do gráfico a amostra foi dividida de acordo com a frequência, em AUC negativa e AUC positiva. Observou-se que 10% (n=8) dos pacientes apresentaram AUC negativa, ou seja, apresentaram redução das células CD4 com a evolução; cerca de 90% (n=80) dos pacientes apresentaram AUC positiva do log. das células CD4, ou seja, apresentaram aumento das células CD4 com a evolução (Gráfico 15).

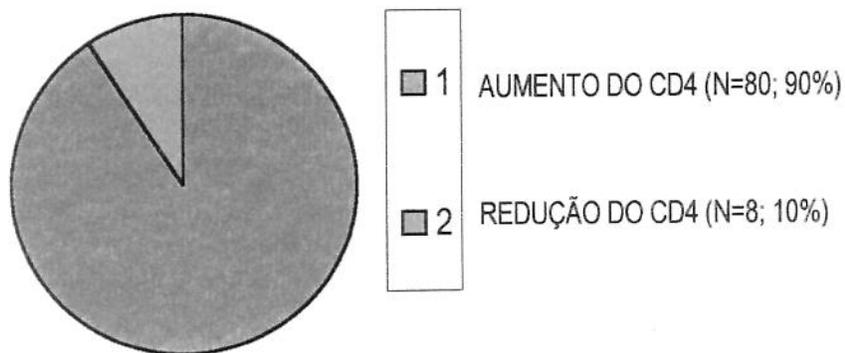


Gráfico 15: Análise gráfica do comportamento da AUC do log. de CD4 com a evolução

• • DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO COMPORTAMENTO DA AUC DO LOG. DA CARGA VIRAL.

A amostra foi dividida de acordo com a frequência, em AUC negativa e AUC positiva. Observou-se que cerca de 94,4% (n=83) dos pacientes apresentaram AUC negativa, ou seja, tiveram uma redução da carga viral com a evolução; 5,6% (n=5) dos pacientes apresentaram AUC positiva do log. da carga viral, ou seja, aumentaram a carga viral com a evolução (Gráfico 16).

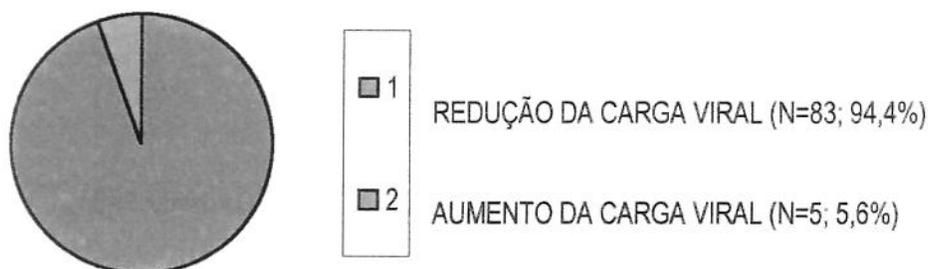


Gráfico 16: Análise gráfica do comportamento da AUC do log. da carga viral com a evolução

4. PERFIL PSICOPATOLÓGICO NO SEGUIMENTO DE 36 MESES

• ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS DE MODELOS LINEARES GENERALIZADOS COM ESTIMAÇÃO ATRAVÉS DE EQUAÇÕES DE ESTIMAÇÃO GENERALIZADAS (GEE) PARA SUBESCALA DE ANSIEDADE DA ESCALA HAD.

Foi ajustado modelo de GEE para a escala psicopatológica: HAD (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão). As variáveis foram utilizadas em escala contínua (sem categorização).

Neste modelo o paciente é comparado com ele mesmo, utilizando a avaliação inicial (T0) como referência para os demais tempos, evitando possível viés de regressão a média.

Durante o seguimento a pontuação média na subescala de ansiedade da escala hospitalar de ansiedade e depressão apresentou pouca variação.

Considerando o GEE observou-se que a ansiedade tende a diminuir discretamente com a evolução nos tempos T1 a T5 em relação ao tempo basal T0. Entretanto este decréscimo não se mantém constante, flutuando levemente ao longo do tempo (tabelas 10).

Tabela 10: Análises Estatísticas de Modelos Lineares Generalizados com estimação através de GEE e Estatística Descritiva da subescala de ansiedade da escala HAD de acordo com a média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo e *p* valor de GEE.

VARIÁVEIS	TEMPO	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	GEE
						p-valor*
HAD - A	T0	4,9	3,1	0,0	14
	T1	4,3	2,8	0,0	13	0,0233
	T2	4,6	3,2	0,0	14	0,2985
	T3	4,1	3,2	0,0	16	0,0469
	T4	4,0	3,1	0,0	15	0,0276
	T5	4,4	3,6	0,0	16	0,1924

*Significativo quando $p \leq 0,05$

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

• DIAGRAMAS DE DISPERSÃO COM ANÁLISES ESTATÍSTICAS DA CORRELAÇÃO ENTRE AUC DA SUBESCALA DE ANSIEDADE DA ESCALA HAD NOS TEMPOS T0 –T5 EM RELAÇÃO A PRIMEIRA AVALIAÇÃO (T0) E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

No diagrama de dispersão, a subescala HAD no eixo Y apresenta uma AUC negativa, mostrando uma tendência a redução nos escores de ansiedade com a evolução, que é melhor evidenciada nos que apresentaram escores mais elevado na primeira avaliação (T0), vista no eixo X (Gráfico 17).

Houve correlação significativa negativa entre o resultado na primeira avaliação (T0) e a evolução nos demais tempos, pois variaram em sentidos contrários ($r_s = -0,5071$; $p=0,0001$)

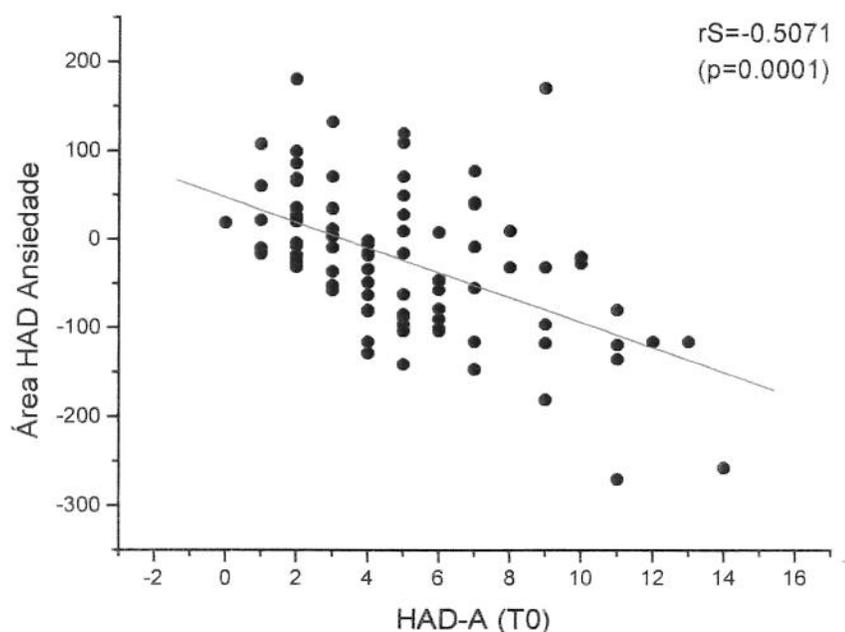


Gráfico 17: Análise gráfica da correlação entre as AUC da subescala de ansiedade da escala HAD nos tempos de T0– T5 em relação ao tempo T0.

• • DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO COMPORTAMENTO DA AUC DA SUBESCALA DE ANSIEDADE DA ESCALA HAD

A amostra foi dividida de acordo com a frequência, em AUC negativa e AUC positiva. Observou-se que cerca de 65% (n=57) dos pacientes apresentaram AUC negativa, ou seja, apresentam redução nos escores de ansiedade com a evolução; 35% (n=31) dos pacientes apresentaram AUC positiva, ou seja, tiveram aumento nos escores de ansiedade com a evolução (Gráfico 18).

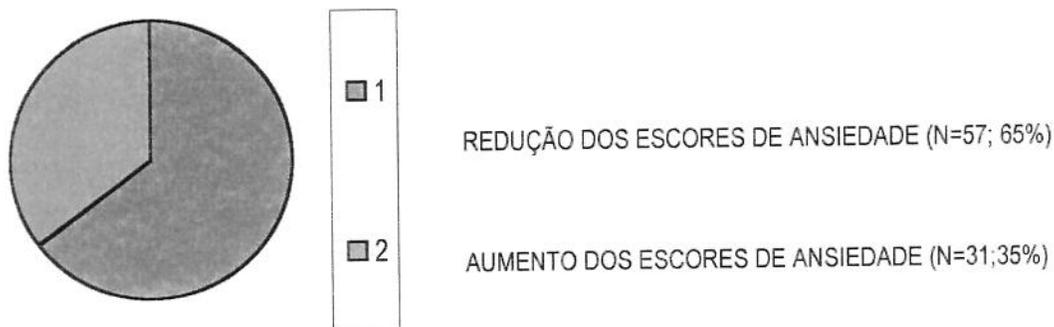


Gráfico 18: Análise gráfica do comportamento da AUC da subescala de ansiedade da escala HAD com a evolução.

• ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS DE MODELOS LINEARES GENERALIZADOS COM ESTIMAÇÃO ATRAVÉS DE GEE PARA SUBESCALA DE DEPRESSÃO DA ESCALA HAD:

Considerando o GEE, observou-se que os escores de depressão tende a diminuir discretamente com a evolução nos tempos T1 a T5 em relação ao tempo basal T0. Entretanto este decréscimo não se mantém constante, flutuando levemente ao longo do tempo (tabela 11).

Tabela 11: Análises Estatísticas de Modelos Lineares Generalizados com estimação através de GEE e Estatísticas Descritiva da subescala de depressão da escala HAD de acordo com a média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo e *p* valor de GEE.

VARIÁVEIS	TEMPO	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	GEE
						p-valor*
HAD-D	T0	5,0	3,8	0,0	17
	T1	4,7	3,9	0,0	17	0,6439
	T2	4,7	3,9	0,0	16	0,5801
	T3	4,1	3,7	0,0	16	0,5905
	T4	4,5	4,3	0,0	16	0,5455
	T5	4,3	4,5	0,0	23	0,9672

*Significativo quando $p \leq 0,05$

• • DIAGRAMAS DE DISPERSÃO COM ANÁLISES ESTATÍSTICAS DA CORRELAÇÃO ENTRE AUC DA SUBESCALA DE DEPRESSÃO DA ESCALA HAD NOS TEMPOS T0 –T5 EM RELAÇÃO A PRIMEIRA AVALIAÇÃO (T0) E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

No diagrama de dispersão a subescala de depressão da escala HAD no eixo Y apresentou AUC negativa, mostrando tendência a redução nos escores de depressão com a evolução, que é melhor evidenciada nos que apresentaram escores mais elevado na primeira avaliação (T0), vista no eixo X (Gráfico 19).

Verifica-se correlação levemente significativa negativa entre o resultado na primeira avaliação e a evolução nos demais tempos, pois variam em sentido contrário ($r_s = -0,4513$; $p = 0,0001$)

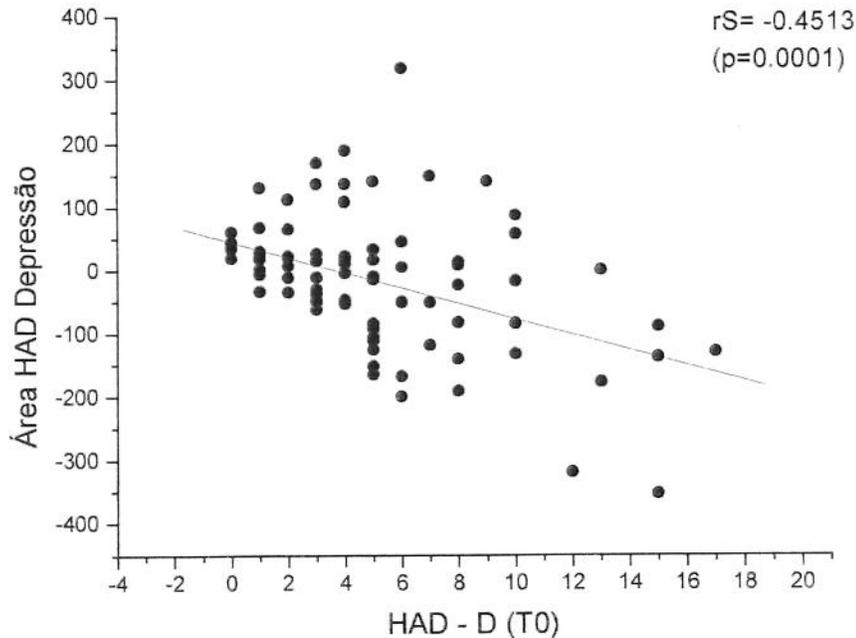


Gráfico 19: Análise gráfica da correlação entre as Áreas sob a curva (AUC) da subescala de depressão da escala HAD nos tempos de T0– T5 em relação ao tempo T0.

• • DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO COMPORTAMENTO DA AUC DA SUBESCALA DE DEPRESSÃO DA ESCALA HAD

A amostra foi dividida de acordo com a frequência, em AUC negativa e AUC positiva. Observou-se que cerca de 51% (n=45) dos pacientes apresentaram AUC negativa, ou seja, apresentaram redução nos escores de depressão de com a evolução; 49% (n= 43) dos pacientes apresentaram AUC positiva, ou seja, tiveram aumento nos escores de depressão com a evolução (Gráfico 20).

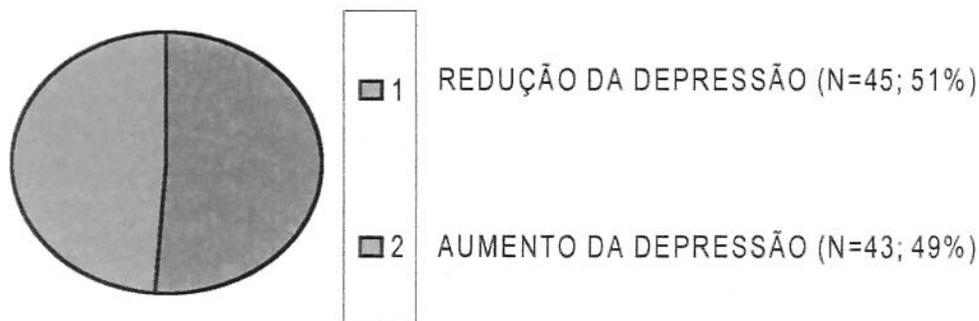


Gráfico 20: Análise gráfica do comportamento da AUC da subescala de depressão da escala HAD com a evolução.

5. PERFIL NEUROPSICOLÓGICO NO SEGUIMENTO DE 36 MESES

- ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS DE MODELOS LINEARES GENERALIZADOS COM ESTIMAÇÃO ATRAVÉS DE GEE PARA O TESTE MEM

Foi ajustado um modelo de GEE para o teste MEM. A variável foi utilizada em escala contínua (sem categorização).

Neste modelo o paciente é comparado com ele mesmo, utilizando a avaliação inicial (T0) como referência para os demais tempos, evitando possível viés de regressão a média.

No seguimento, os valores das médias do MEM se mantêm com poucas variações. No GEE observou-se melhora significativa do desempenho nos tempos T4 e T5 em relação a T0 (tabela 12).

Tabela 12: Análises Estatísticas de Modelos Lineares Generalizados com estimação através de GEE e Estatística Descritiva do MEM de acordo com a média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo e *p* valor de GEE.

VARIÁVEL	TEMPO	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	GEE
						p-valor*
MEM	T0	28,4	1,9	20	30
	T1	28,4	1,6	23	30	0,9875
	T2	28,3	1,9	22	30	0,7877
	T3	28,7	1,6	22	30	0,1450
	T4	28,9	1,2	25	30	0,0119
	T5	28,9	1,3	23	30	0,0063

*Significativo quando $p \leq 0,05$

• DIAGRAMAS DE DISPERSÃO COM ANÁLISES ESTATÍSTICAS DA CORRELAÇÃO ENTRE AUC NO TESTE MEM NOS TEMPOS T0 –T5 EM RELAÇÃO A PRIMEIRA AVALIAÇÃO (T0) E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

No diagrama de dispersão o teste MEM no eixo Y apresenta AUC positiva, mostrando que a maioria apresenta tendência a melhorar o desempenho, embora alguns apresentem redução nos escores com a evolução, sendo que a redução do desempenho é melhor evidenciada nos que apresentaram escores mais elevados na primeira avaliação (T0), vista no eixo X (Gráfico 21).

Verifica-se correlação significativa negativa entre o resultado na primeira avaliação e a evolução nos demais tempos, pois variam em sentido contrário ($r_s = -0,4513$; $p = 0,0001$).

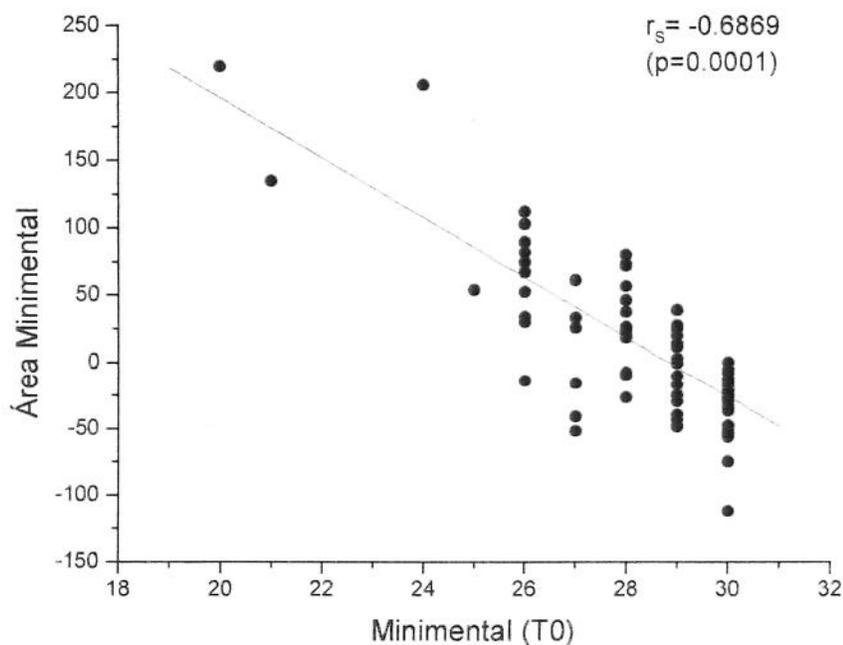


Gráfico 21: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste MEM nos tempos de T0–T5 em relação ao tempo T0.

• • DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO COMPORTAMENTO DA AUC DO TESTE MEM

A amostra foi dividida de acordo com a frequência, em AUC negativa e AUC positiva. Cinquenta por cento (n=44) dos pacientes apresentaram AUC negativa, ou seja, apresentam redução nos escores do teste MEM com a evolução; 50% (n= 44) dos pacientes apresentaram AUC positiva, ou seja, tiveram um aumento nos escores no teste MEM com a evolução (Gráfico 22).



Gráfico 22: Análise gráfica do comportamento da AUC do teste MEM.

• ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS DE MODELOS LINEARES GENERALIZADOS COM ESTIMAÇÃO ATRAVÉS GEE PARA O TESTE FLUÊNCIA VERBAL

Foi ajustado um modelo de GEE para cada teste Fluência Verbal. A variável foi utilizada em escala contínua (sem categorização).

Neste modelo o paciente é comparado com ele mesmo, utilizando a avaliação inicial (T0) como referência para os demais tempos, evitando possível viés de regressão a média.

No segmento, observou-se que a habilidade de produzir discurso espontâneo sem pausas na verbalização de palavras, de acordo com a média, vai melhorando a cada avaliação. De acordo com o GEE houve melhora do desempenho nos pacientes nos tempos de T1 –T5 em relação ao T0 (tabela 13).

Tabela 13: Análises Estatísticas de Modelos Lineares Generalizados com estimação através de GEE e Estatística Descritiva do teste de Fluência Verbal com a média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo e *p* valor de GEE.

VARIÁVEL	TEMPO	MÉDIA	DP	MINIMO	MÁXIMO	GEE
						p-valor*
FLUÊNCIA VERBAL	T0	16,9	5,3	6	30
	T1	18,6	6,3	4	35	0,0051
	T2	19,3	6,3	2	38	0,0008
	T3	18,8	6,1	5	36	0,0010
	T4	20,4	5,9	9	44	0,0001
	T5	20,7	5,9	7	35	0,0001

Significativo quando $p \leq 0,05$

• DIAGRAMAS DE DISPERSÃO COM ANÁLISES ESTATÍSTICAS DA CORRELAÇÃO ENTRE AUC NO TESTE FLUÊNCIA VERBAL NOS TEMPOS T0 –T5 EM RELAÇÃO A PRIMEIRA AVALIAÇÃO (T0) E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

No diagrama de dispersão, o teste de Fluência Verbal no eixo Y apresenta AUC positiva, mostrando que a maioria apresenta tendência a melhorar o desempenho, embora alguns apresentem uma redução nos escores com a evolução, sendo que a redução do desempenho é melhor evidenciada nos que apresentaram escores mais elevados na primeira avaliação (T0), vista no eixo X (Gráfico 23).

Verifica-se correlação levemente significativa negativa entre o resultado na primeira avaliação e a evolução nos demais tempos, pois variam em sentido contrário ($r_s=-0,4154$; $p=0,0001$)

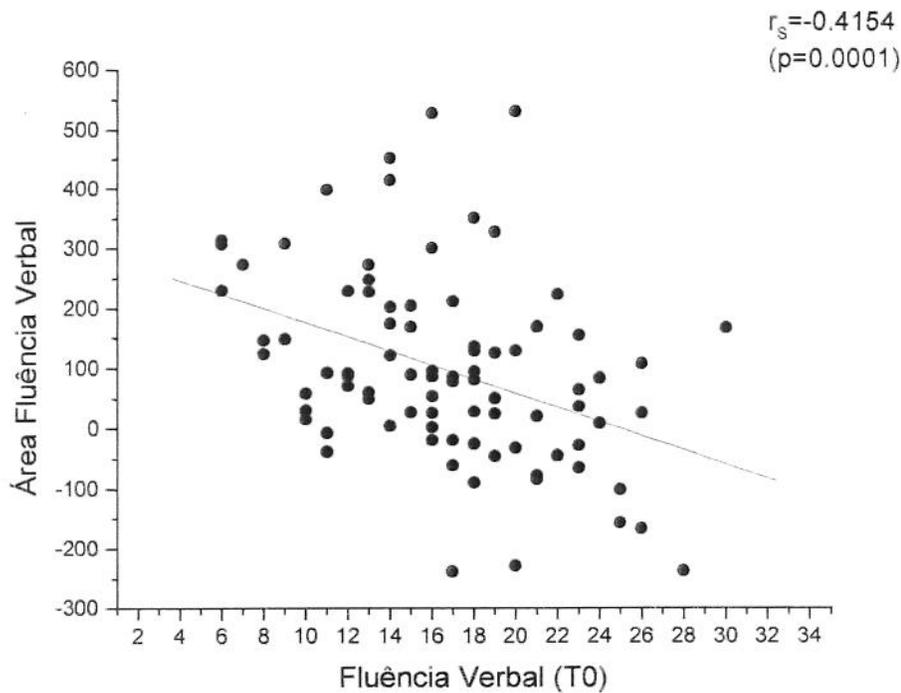


Gráfico 23: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste de Fluência Verbal nos tempos de T0– T5 em relação ao tempo T0.

• • DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO COMPORTAMENTO DA AUC DO TESTE FLUÊNCIA VERBAL.

A amostra foi dividida de acordo com a frequência, em AUC negativa e AUC positiva. 25% (n=22) dos pacientes apresentaram AUC negativa, ou seja, apresentam redução nos escores do teste Fluência Verbal com a evolução; 75% (n= 66) dos pacientes apresentaram AUC positiva, ou seja, tiveram aumento nos escores no teste de Fluência Verbal com a evolução (Gráfico 24).



Gráfico 24: Análise gráfica do comportamento da AUC no teste de Fluência Verbal

• ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS DE MODELOS LINEARES GENERALIZADOS COM ESTIMAÇÃO ATRAVÉS DE GEE PARA O TESTE MEMÓRIA LÓGICA

Neste modelo o paciente é comparado com ele mesmo, utilizando a avaliação inicial (T0) como referência para os demais tempos, evitando possível viés de regressão a média.

Observou-se no seguimento que os valores das médias apresenta valores mais elevados a cada avaliação mostrando que os pacientes melhoraram o desempenho ao longo do tempo.

Considerando o GEE notou-se que o desempenho melhora com a evolução nos tempos T1 a T5 em relação ao tempo basal T0 (tabela 14)

Tabela 14: Análises Estatísticas de Modelos Lineares Generalizados com estimação através de GEE e Estatística descritiva do teste de Memória Lógica $(A + B / 2)$ de acordo com a média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e p valor de GEE.

VARIÁVEL	TEMPO	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	GEE
						p-valor *
MEMÓRIA LÓGICA	T0	8,8	3,8	1,5	17
	T1	8,9	4,2	0,0	17	0,6530
	T2	9,7	3,9	2,5	18	0,0123
	T3	10,4	3,8	3,0	21	0,0001
	T4	10,9	4,1	2,0	22	0,0000
	T5	11,3	4,2	2,5	20	0,0000

*Significativo quando $p \leq 0,05$

• DIAGRAMAS DE DISPERSÃO COM ANÁLISES ESTATÍSTICAS DA CORRELAÇÃO ENTRE AUC NO TESTE MEMÓRIA LÓGICA NOS TEMPOS T0 –T5 EM RELAÇÃO A PRIMEIRA AVALIAÇÃO (T0) E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

No diagrama de dispersão o teste de Memória Lógica no eixo Y apresenta AUC positiva, mostrando que a maioria apresenta tendência a melhorar o desempenho. Aqui também alguns apresentam a redução nos escores com a evolução, melhor evidenciada em quem apresentou melhor desempenho na primeira avaliação (Gráfica 25).

Verifica-se correlação levemente significativa negativa entre o resultado na primeira avaliação e a evolução nos demais tempos, pois variam em sentido contrário ($r_s = -0,4078$; $p = 0,0001$).

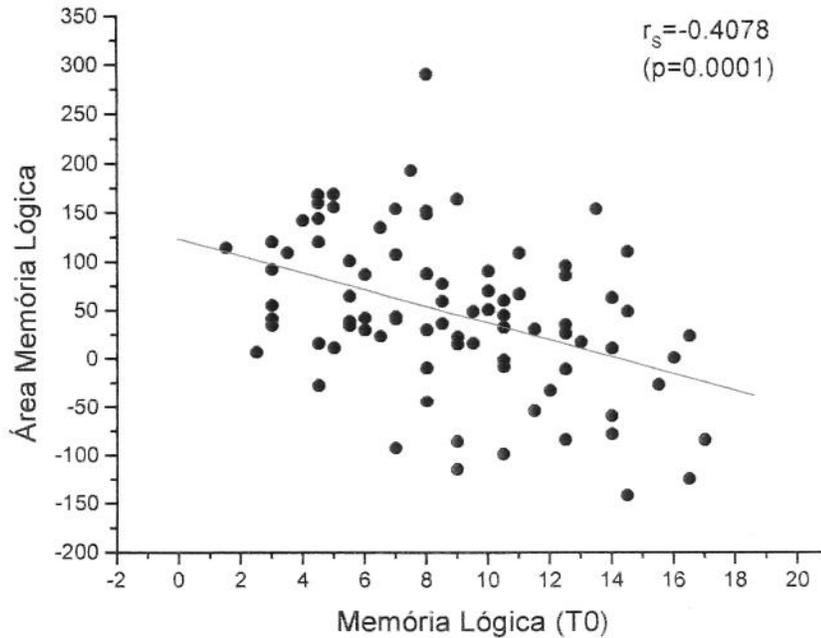


Gráfico 25: Análise gráfica da correlação entre a AUC no teste Memória Lógica nos tempos de T0– T5 em relação ao tempo T0.

• • DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO COMPORTAMENTO DA AUC DO TESTE MEMÓRIA LÓGICA.

A amostra foi dividida de acordo com a frequência, em AUC negativa e AUC positiva. Cerca de 22% (n=19) dos pacientes apresentaram AUC negativa, ou seja, apresentam redução nos escores do teste Memória Lógica com a evolução; 78% (n= 69) dos pacientes apresentaram uma AUC positiva, ou seja, tiveram aumento nos escores no teste Memória Lógica com a evolução (Gráfico 26).

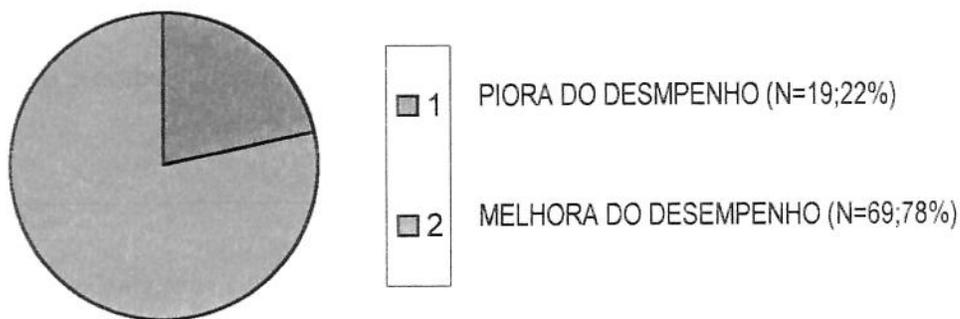


Gráfico 26: Análise gráfica do comportamento da AUC do teste Memória Lógica

• ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS DE MODELOS LINEARES GENERALIZADOS COM ESTIMAÇÃO ATRAVÉS GEE PARA O TESTE DÍGITO SPAN

Foi ajustado modelo de GEE para o teste Dígitos Span Ordem Direta. A variável foi utilizada em escala contínua (sem categorização).

Neste modelo o paciente é comparado com ele mesmo, utilizando a avaliação inicial (T0) como referência para os demais tempos, evitando possível viés de regressão a média.

No segmento, nota-se de acordo com a média que o desempenho no teste Dígitos Span na ordem direta apresenta melhora discreta a cada nova avaliação.

Considerando o GEE observamos que no teste Dígitos Span melhora o desempenho nos tempos T1 a T5 em relação ao tempo basal T0 (tabela 15).

Tabela 15: Análises Estatísticas de Modelos Lineares Generalizados com estimação através de GEE e Estatística Descritiva do Teste Dígitto Span – Ordem Direta de acordo com a média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo e *p* valor de GEE.

VARIÁVEL	TEMPO	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	GEE
						p-valor *
DRF (Ordem direta)	T0	5,5	2,1	2	13
	T1	5,8	2,1	2	12	0,0426
	T2	6,0	2,0	3	11	0,0038
	T3	6,3	2,1	3	14	0,0001
	T4	6,5	1,8	2	11	0,0000
	T5	6,6	2,1	3	11	0,0000

*Significativo quando $p \leq 0,05$

• DIAGRAMAS DE DISPERSÃO COM ANÁLISES ESTATÍSTICAS DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC NO TESTE DÍGITO SPAN-ORDEM DIRETA NOS TEMPOS T0 –T5 EM RELAÇÃO A PRIMEIRA AVALIAÇÃO (T0) E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

No diagrama de dispersão o teste Dígitto Span – Ordem Direta no eixo Y apresenta AUC positiva, mostrando que a maioria apresentaram tendência a melhorar o desempenho, embora alguns apresentem redução nos escores com a evolução, sendo que a redução do desempenho é melhor evidenciada nos que apresentaram escores mais elevados na primeira avaliação (T0), vista no eixo X (Gráfico 27).

Verifica-se correlação levemente significativa negativa entre o resultado na primeira avaliação e a evolução nos demais tempos, pois variam em sentido contrário ($r_s=-0,4833$; $p=0,0001$)

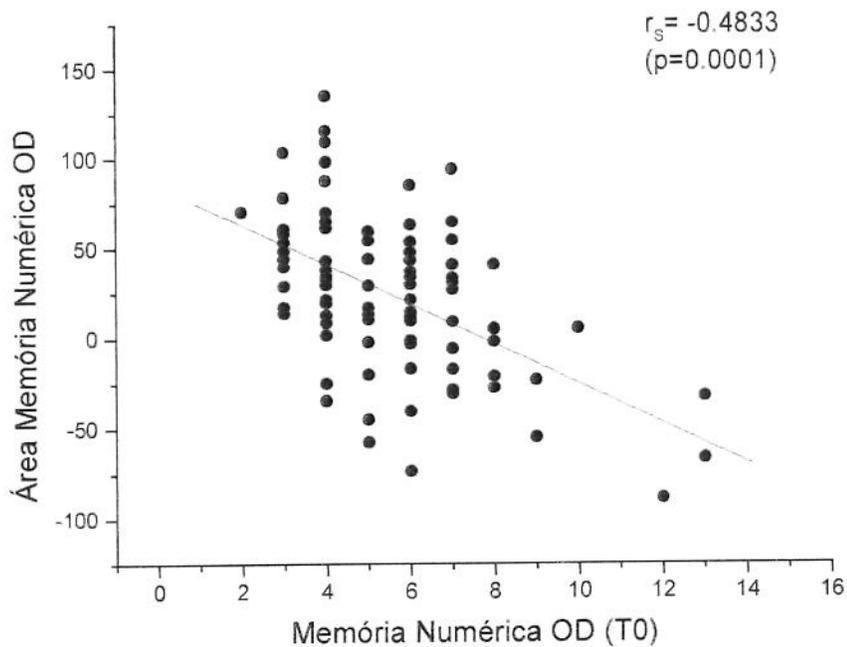


Gráfico 27: Análise gráfica da correlação entre AUC do teste Dígitos Span - Ordem Direta nos tempos de T0– T5 em relação ao tempo T0.

• • DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO COMPORTAMENTO DA AUC DO TESTE DÍGITO SPAN – ORDEM DIRETA

A população estudada foi dividida de acordo com a frequência, em AUC negativa e AUC positiva. Cerca de 27% (n=24) dos pacientes apresentaram AUC negativa, ou seja, apresentaram redução nos escores do teste Dígitos Span – Ordem Direta com a evolução; 73% (n= 64) dos pacientes apresentaram AUC positiva, ou seja, tiveram aumento nos escores no teste Dígitos Span – Ordem Direta com a evolução (Gráfico 28).

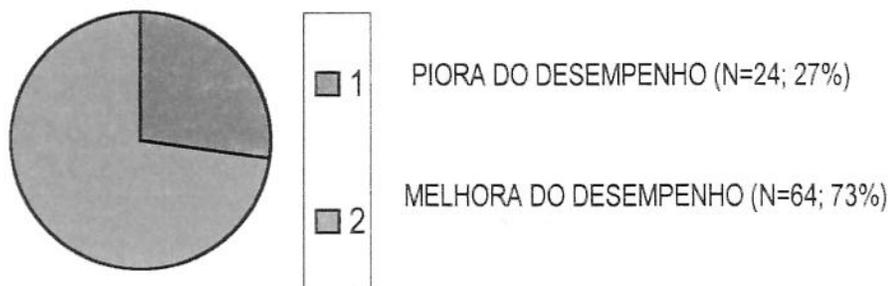


Figura 28: Análise gráfica do comportamento da AUC no teste Dígitos Span – Ordem direta

• ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS DE MODELOS LINEARES GENERALIZADOS COM ESTIMAÇÃO ATRAVÉS DE GEE PARA O TESTE DÍGITO SPAN - ORDEM INVERSA

Foi ajustado um modelo de GEE para cada teste neuropsicológico Dígitos Span - Ordem Inversa. A variável foi utilizada em escala contínua (sem categorização).

Neste modelo o paciente é comparado com ele mesmo, utilizando a avaliação inicial (T0) como referência para os demais tempos, evitando possível viés de regressão a média.

No segmento, nota-se de acordo com a média que o desempenho da repetição de dígitos na ordem inversa apresenta melhora discreta a cada nova avaliação.

Considerando o GEE observou-se que no teste Dígitos Span melhora o desempenho nos tempos T1 a T5 em relação ao tempo basal T0 (tabela 16)

Tabela 16: Análises Estatísticas de Modelos Lineares Generalizados com estimação através de GEE e Estatística Descritiva do teste Dígitto Span - DRR: Ordem Inversa de acordo com a média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo e *p* valor de GE

VARIÁVEL	TEMPO	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	GEE
						p-valor*
DRR (Ordem Inversa)	T0	5,0	2,0	2	10
	T1	5,1	1,7	2	10	0,2914
	T2	5,1	2,0	2	13	0,4806
	T3	5,3	2,1	2	13	0,0091
	T4	5,3	1,9	2	13	0,0147
	T5	5,3	2,2	2	13	0,0087

*Significativo quando $p \leq 0,05$

• DIAGRAMAS DE DISPERSÃO COM ANÁLISES ESTATÍSTICAS DA CORRELAÇÃO ENTRE AUC NO TESTE DÍGITO SPAN – ORDEM INVERSA NOS TEMPOS T0 –T5 EM RELAÇÃO A PRIMEIRA AVALIAÇÃO (T0) E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

No diagrama de dispersão o teste Dígitto Span – Ordem Indireta no eixo Y, observou-se que o grupo tende a divisão de comportamento em relação a AUC. Em um grupo a AUC é positiva, ou seja, este grupo apresentou melhora no desempenho com a evolução em relação ao tempo basal (T0). O outro grupo apresentou AUC negativa, caracterizando piora no desempenho ao longo do tempo em relação a primeira avaliação (T0), no eixo X (Gráfico 29).

Verifica-se correlação levemente significativa negativa entre o resultado na primeira avaliação e a evolução nos demais tempos, pois variam em sentido contrário ($r_s=-0,4755$; $p=0,0001$)

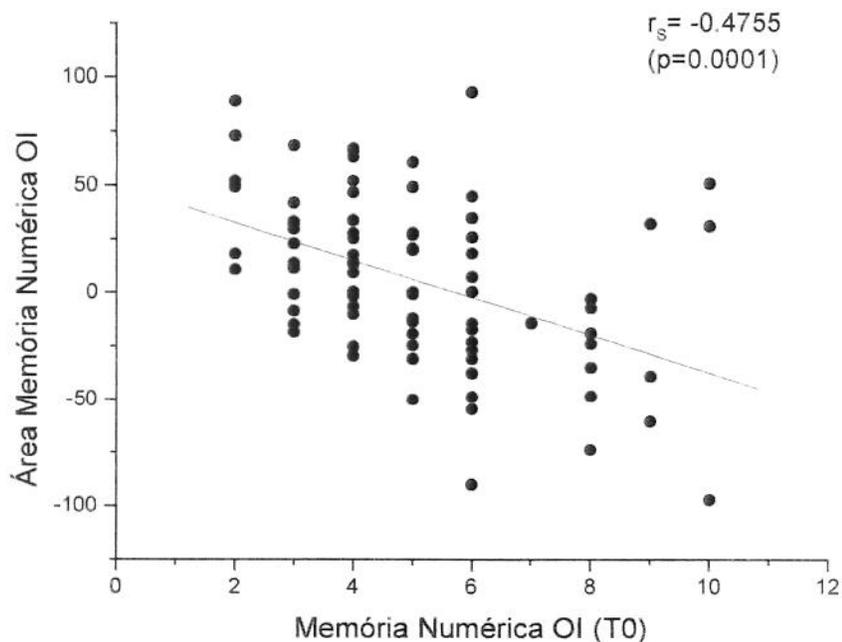


Gráfico 29: Análise gráfica da correlação entre AUC do teste Dígitos Span – Ordem Inversa nos tempos de T0– T5 em relação ao tempo T0.

• • DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO COMPORTAMENTO DA AUC DO TESTE DÍGITO SPAN – ORDEM INVERSA

A população estudada foi dividida de acordo com a frequência, em AUC negativa e AUC positiva. Cerca de 43% (n=38) dos pacientes apresentaram AUC negativa, ou seja, apresentam redução nos escores do teste Dígitos Span – Ordem Inversa com a evolução; 57% (n= 50) dos pacientes apresentaram AUC positiva, ou seja, tiveram aumento nos escores no teste Dígitos Span – Ordem Inversa com a evolução (Gráfico 30).

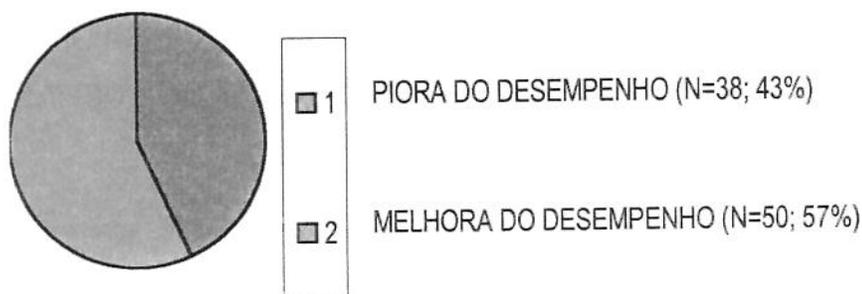


Gráfico 30: Análise gráfica do comportamento da AUC do teste Dígitos Span Ordem Inversa

• ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS DE MODELOS LINEARES GENERALIZADOS COM ESTIMAÇÃO ATRAVÉS DE GEE PARA O TESTE DÍGITO SÍMBOLO

No segmento, nota-se de acordo com a média e também dos valores mínimo que o desempenho do teste vai melhorando a cada avaliação. No GEE notou-se uma melhora significativa do desempenho nos tempos T1 – T5 em relação ao T0, sendo mais acentuado no T2 e T3 (tabela 17)

Tabela 17: Análises Estatísticas de Modelos Lineares Generalizados com estimação através de GEE e Estatística Descritiva do teste de Dígitos Símbolo de acordo com a média, mediana, desvio-padrão, valores mínimo e máximo e *p* valor de GEE.

VARIÁVEL	TEMPO	MÉDIA	DP	MÍNÍMO	MÁXIMO	GEE p-valor*
DÍGITO SÍMBOLO	T0	51,2	16,1	3	90
	T1	53,9	14,5	18	90	0,0331
	T2	55,5	15,1	23	100	0,0080
	T3	55,9	13,2	28	100	0,0044
	T4	54,6	15,0	24	100	0,0331
	T5	56,2	16,7	18	100	0,0225

*Significativo $p \leq 0,05$

• DIAGRAMAS DE DISPERSÃO COM ANÁLISES ESTATÍSTICAS DA CORRELAÇÃO ENTRE AUC NO TESTE DÍGITO SÍMBOLO NOS TEMPOS T0 –T5 EM RELAÇÃO A PRIMEIRA AVALIAÇÃO (T0) E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

No diagrama de dispersão o teste Dígitto Símbolo no eixo Y apresenta AUC positiva, mostrando que a maioria apresenta uma tendência a melhorar o desempenho, embora alguns apresentem redução nos escores com a evolução, sendo que a redução do desempenho é melhor evidenciada nos que apresentavam escores mais elevado na primeira avaliação (T0), vista no eixo X, ou seja, o grupo tende a desempenho homogêneo com a evolução (Gráfico 31).

Verifica-se correlação levemente significativa negativa entre o resultado na primeira avaliação e a evolução nos demais tempos, pois variam em sentido contrário ($r_s=-0,4230$; $p=0,0001$)

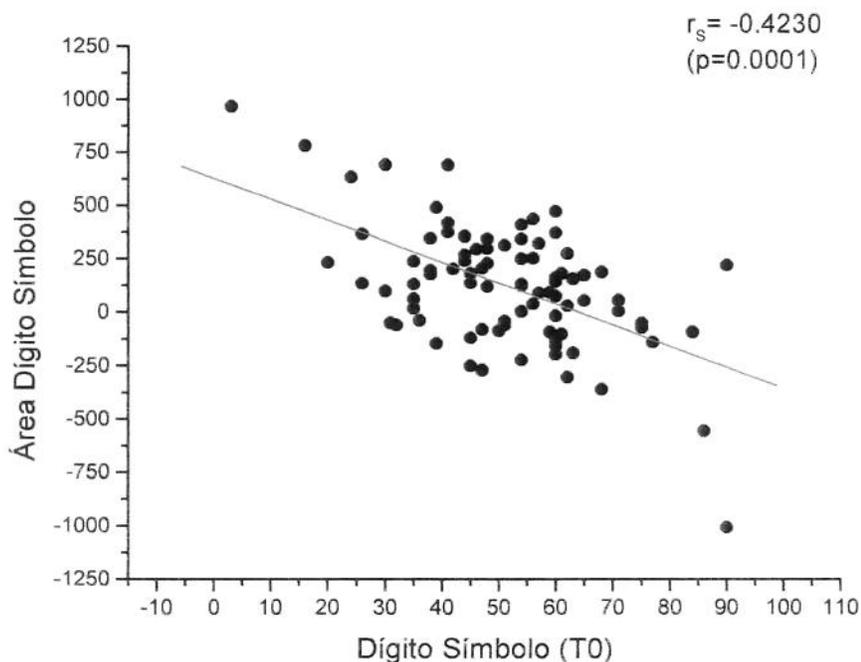


Gráfico 31: Análise gráfica da correlação entre a Área sob a curva (AUC) do teste Dígitto Símbolo nos tempos de T0 – T5 em relação ao tempo T0.

• • DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO COMPORTAMENTO DA AUC DO TESTE DÍGITO SÍMBOLO.

A população estudada foi dividida de acordo com a frequência, em AUC negativa e AUC positiva. Cerca de 30% (n=27) dos pacientes apresentaram AUC negativa, ou seja, apresentam redução nos escores do teste Dígitos Símbolo com a evolução; 70% (n= 61) dos pacientes apresentaram AUC positiva, ou seja, tiveram aumento nos escores no teste Dígitos Símbolo com a evolução (Gráfico 32).

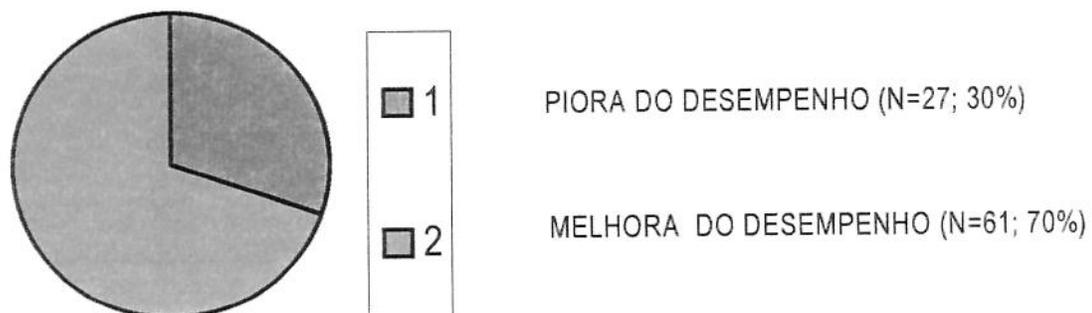


Gráfico 32: Análise gráfica do comportamento da AUC no teste Dígitos Símbolo

• ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS DE MODELOS LINEARES GENERALIZADOS COM ESTIMAÇÃO ATRAVÉS DE PARA O “TRAIL MAKING TEST” PARTE A

Observou-se no segmento que os valores das médias do tempo do “Trail Making Test” Parte A apresenta valores menores a cada avaliação mostrando que os pacientes melhoraram o desempenho ao longo do tempo.

Considerando o GEE notou-se que os pacientes melhoram o desempenho nos tempos T4 e T5 em relação ao tempo basal T0. (tabela 18).

Tabela 18: Análises Estatísticas de Modelos Lineares Generalizados com estimação através de GEE e Estatística Descritiva do TMT - Parte A de acordo com a média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo e p valor de GEE.

VARIÁVEL	TEMPO	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	GEE
						p-valor*
TMT – PARTE A	T0	46,6	19,2	14	105
	T1	46,4	19,5	15	100	0,5762
	T2	46,8	22,6	10	120	0,4969
	T3	47,2	24,7	20	140	0,4579
	T4	41,8	20,2	15	130	0,0045
	T5	40,8	16,5	17	120	0,0008

*Significativo quando $p \leq 0,05$

• DIAGRAMAS DE DISPERSÃO COM ANÁLISES ESTATÍSTICAS DA CORRELAÇÃO ENTRE AUC NO “TRAIL MAKING TEST” – PARTE A NOS TEMPOS T0 – T5 EM RELAÇÃO A PRIMEIRA AVALIAÇÃO (T0) E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

No diagrama de dispersão o TMT – Parte A, no eixo Y observou-se que o grupo tende a divisão de comportamento em relação a AUC. Em um grupo a AUC é positiva, ou seja, neste grupo houve melhora no desempenho em relação a primeira avaliação. O outro grupo apresenta AUC negativa, caracterizando redução no desempenho com a evolução (Gráfico 33).

Verifica-se correlação levemente significativa negativa entre o resultado na primeira avaliação e a evolução nos demais tempos, pois variam em sentido contrário ($r_s = -0,3813$; $p = 0,0001$).

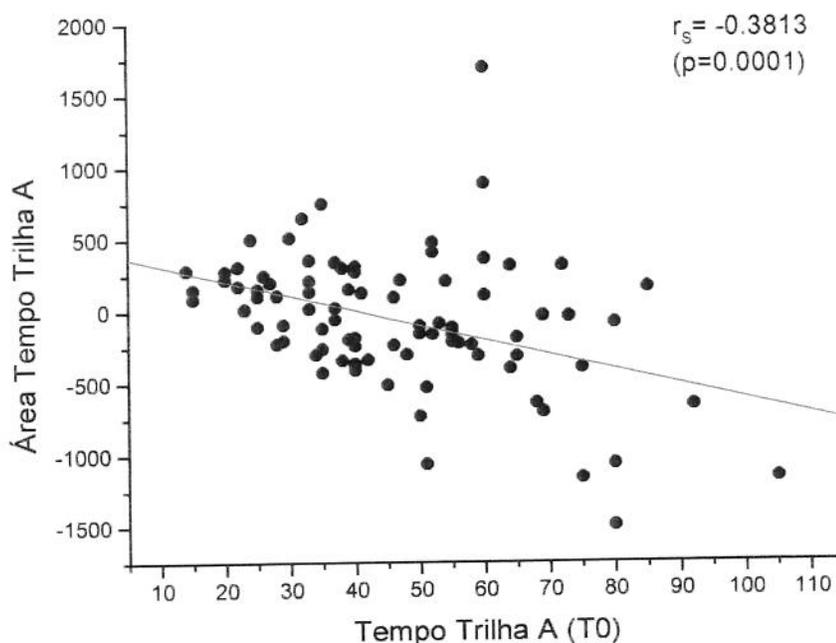


Gráfico 33: Análise gráfica da correlação entre a AUC do TMT – Parte A, nos tempos de T0– T5 em relação ao tempo T0.

• • DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO COMPORTAMENTO DA AUC DO TMT – PARTE A

A população estudada foi dividida de acordo com a frequência, em AUC negativa e AUC positiva. Cerca de 55% ($n = 48$) dos pacientes apresentaram AUC negativa, ou seja, apresentam redução nos escores do TMT – Parte A com a evolução, neste caso, houve melhora no desempenho; 45% ($n = 40$) dos pacientes apresentaram AUC positiva, ou seja, tiveram aumento nos escores no TMT Parte A com a evolução, isto é, piorou o desempenho (Gráfico 34).

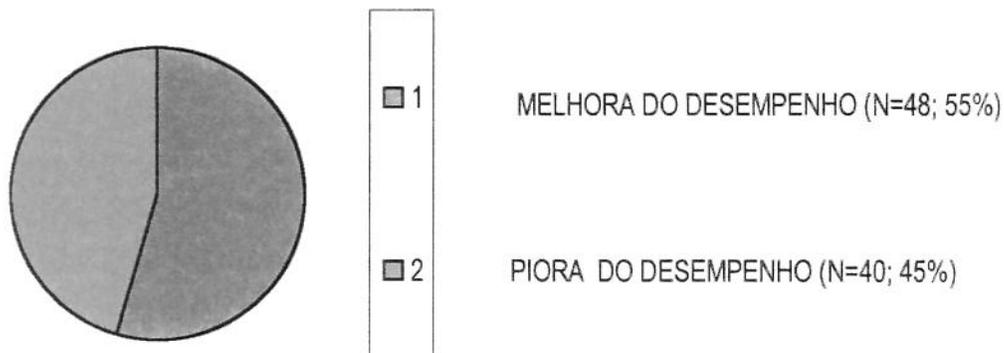


Gráfico 34: Análise gráfica do comportamento da AUC do TMT Parte A

• ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS DE MODELOS LINEARES GENERALIZADOS COM ESTIMAÇÃO ATRAVÉS DE GEE PARA O TMT PARTE B

Observou-se no segmento que os valores das médias do tempo do TMT Parte B apresenta valores menores a cada avaliação mostrando que os pacientes melhoraram o desempenho ao longo do tempo.

Considerando o GEE notou-se que os pacientes melhoram o desempenho nos tempos T4 e T5 em relação ao tempo basal T0. (tabela 19).

Tabela 19: Análises Estatísticas de Modelos Lineares Generalizados com estimação através de GEE e Estatística Descritiva do TMT - Parte B, de acordo com a média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo e *p* valor de GEE

VARIÁVEL	TEMPO	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	GEE p-valor*
TMT - PARTE B	T0	156,9	87,2	39	300
	T1	142,4	81,2	40	300	0,0372
	T2	144,5	91,9	40	300	0,0389
	T3	143,6	90,6	40	300	0,0329
	T4	138,1	86,1	35	300	0,0073
	T5	138,9	96,4	25	300	0,0018

*Significativo quando $p \leq 0,05$

• DIAGRAMAS DE DISPERSÃO COM ANÁLISES ESTATÍSTICAS DA CORRELAÇÃO ENTRE ÁREAS (AUC) NO TMT PATE B NOS TEMPOS T0 –T5 EM RELAÇÃO A PRIMEIRA AVALIAÇÃO (T0) E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

No diagrama de dispersão o TMT – Parte B no eixo Y apresenta AUC positiva, mostrando que a maioria apresenta tendência a melhorar o desempenho, em relação a primeira avaliação (T0), vista no eixo X (Gráfico 35).

Verifica-se correlação levemente significativa negativa entre o resultado na primeira avaliação e a evolução nos demais tempos, pois variam em sentido contrário ($r_s = -0,5708$; $p = 0,0001$).

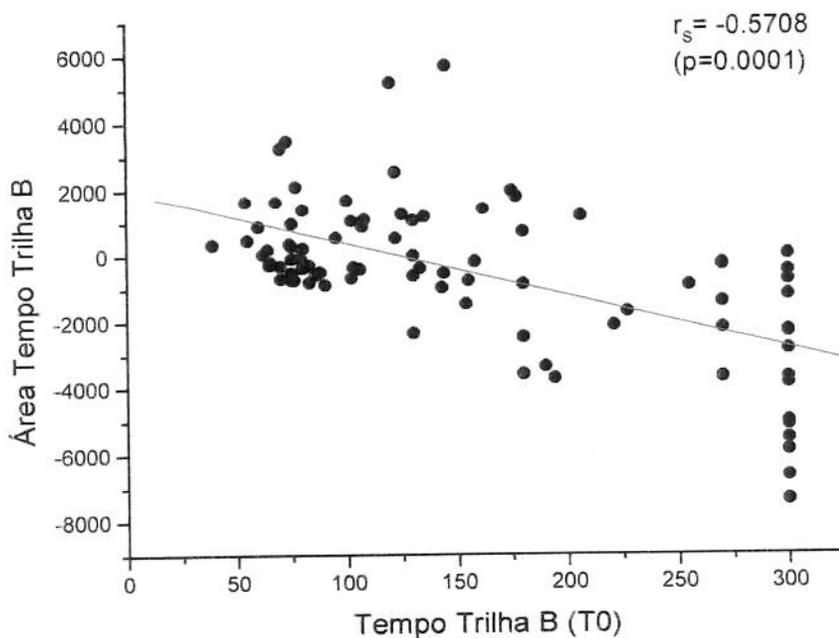


Gráfico 35: Análise gráfica da correlação entre a AUC do TMT – Parte B, nos tempos de T0 – T5 em relação ao tempo T0.

• • DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO COMPORTAMENTO DA AUC DO TMT PARTE B

A população estudada foi dividida de acordo com a frequência, em AUC negativa e AUC positiva. Cerca de 60% (n=53) dos pacientes apresentaram AUC negativa, ou seja, apresentaram redução nos escores do TMT Parte B com a evolução, neste caso, houve melhora no desempenho; 40% (n= 35) dos pacientes apresentaram AUC positiva, ou seja, tiveram aumento nos escores no TMT Parte B com a evolução, isto é, houve piora no desempenho (Gráfico 36).

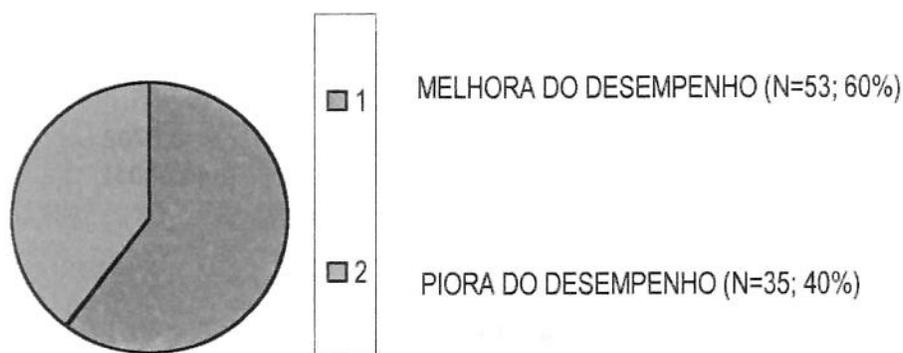


Gráfico 36: Análise gráfica do comportamento da AUC no TMT Parte B

• ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DAS AVALIAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS PARA FIGURA COMPLEXA DE REY CÓPIA

No seguimento os valores das médias apresenta valores mais elevados a cada avaliação, mostrando que houve melhora no desempenho ao longo do tempo (tabela 20)

Tabela 20: Análises descritivas de acordo com a média, desvio padrão, valores de mínimo e máximo na Figura Complexa de Rey cópia nos tempos T2-T5

VARIÁVEL	TEMPO	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
FR – CÓPIA	T2	31,79	5,4	3,0	36
	T3	32,11	4,85	7,5	36
	T4	32,03	5,84	5,0	36
	T5	31,82	5,10	9,5	36

• DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO COMPORTAMENTO DA AUC DA FIGURA DE REY CÓPIA.

A população estudada foi dividida de acordo com a frequência, em AUC negativa e AUC positiva. Observou-se que 50% (n=44) dos pacientes apresentaram AUC negativa, ou seja, apresentam redução nos escores da Figura de Rey Cópia com a evolução; 50% (n= 44) dos pacientes apresentaram AUC positiva, ou seja, tiveram aumento nos escores no Figura de Rey Cópia com a evolução (Gráfico 37).

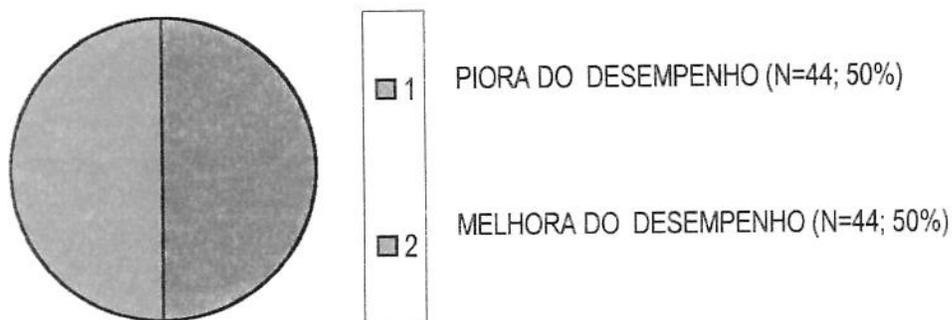


Gráfico 37: Análise gráfica do comportamento da AUC da Figura de Rey Cópia

• ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DAS AVALIAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS PARA A FIGURA COMPLEXA DE REY MEMÓRIA

No seguimento os valores das médias são mais elevados a cada avaliação, mostrando que houve melhora no desempenho ao longo do tempo (tabela 23)

Tabela 21: Análises descritivas de acordo com a média, desvio-padrão, valores de mínimo e máximo na Figura Complexa de Rey Memória nos tempos T2-T5.

VARIÁVEL	TEMPO	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
FR – MEMÓRIA	T2	19,02	7,66	0,0	36,0
	T3	19,95	7,59	0,0	32,5
	T4	21,69	7,14	5,5	33,5
	T5	21,11	7,16	0,0	35,0

• DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DO COMPORTAMENTO DA AUC DA FIGURA DE REY MEMÓRIA

A população estudada foi dividida de acordo com a frequência, em AUC negativa e AUC positiva. Observamos que 30% (n=27) dos pacientes apresentaram AUC negativa, ou seja, apresentam redução nos escores da Figura de Rey Memória com a evolução; 70% (n= 61) dos pacientes apresentaram AUC positiva, ou seja, tiveram aumento nos escores no Figura de Rey Memória com a evolução (Gráfico 38)

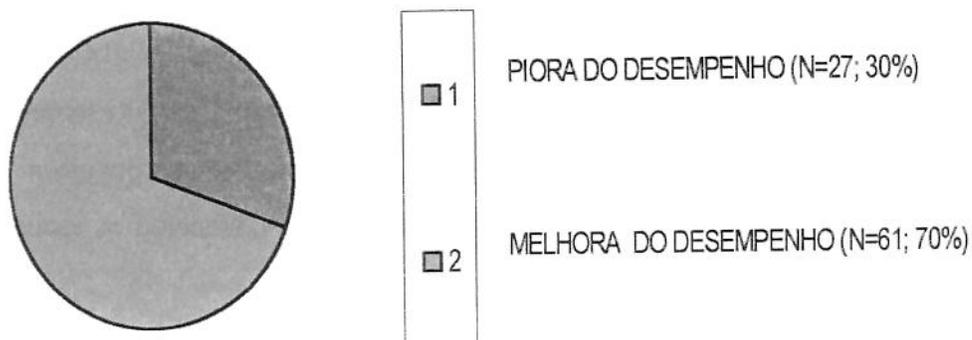


Gráfico 38: Análise gráfica do comportamento da AUC da Figura de Rey Memória

6. ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DAS VARIÁVEIS GÊNERO, IDADE E ESCOLARIDADE SOBRE AS VARIÁVEIS PSICOPATOLÓGICAS ATRAVÉS DO GEE

Não foi observado associação significativa das variáveis gênero, idade e escolaridade com a subescala de ansiedade da escala HAD (tabela 22)

Tabela 22: Resultado da análise com GEE para a subescala de ansiedade da escala HAD em função das variáveis gênero, idade e escolaridade

VARIÁVEL	PARAMETRO	PARAMETRO ESTIMADO	GEE p-VALOR
	INTERCEPTO	1,1587
HAD-A (T0-T5)	SEXO F/M	0,1953	0,2031
	IDADE	0,0077	0,2489
	ESCOLARIDADE (em anos)	0,0008	0,9646

Observou-se associação significativa das variáveis gênero e idade com a subescala de depressão da escala HAD, ou seja, o sexo feminino apresentou escores mais elevados para depressão que o sexo masculino. Por outro lado, notou-se que quanto maior a faixa etária, maior os escores para depressão. A escolaridade não influenciou os escores de depressão (tabela 23)

Tabela 23: Resultado da análise com GEE para a subescala de depressão da escala HAD em função das variáveis gênero, idade e escolaridade

VARIÁVEL	PARAMETRO	PARAMETRO ESTIMADO	GEE p-VALOR
	INTERCEPTO	0,0539
HAD-D (T0-T5)	SEXO F	2,1247	0,0177
	IDADE	0,0932	0,0071
	ESCOLARIDADE (em anos)	-0,0097	0,8882

7. ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DAS VARIÁVEIS GÊNERO, IDADE E ESCOLARIDADE SOBRE AS VARIÁVEIS NEUROPSICOLÓGICAS ATRAVÉS DO GEE

• MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEM)

Observou-se associação significativa da escolaridade com o MEM, ou seja, os pacientes com maior nível de escolaridade apresentaram melhor desempenho no teste. Não houve associação significativa entre as variáveis gênero e idade e o MEM (tabela 24)

Tabela 24: Resultado da análise com GEE para o teste MEM em função das variáveis gênero, idade e escolaridade

VARIÁVEL	PARAMETRO	PARAMETRO ESTIMADO	GEE p-VALOR
	INTERCEPTO	3,3381
MEM	SEXO F	-0,0098	0,3262
	IDADE	-0,0001	0,7359
	ESCOLARIDADE (em anos)	0,0046	0,0001

• FLUÊNCIA VERBAL

Observou-se associação significativa da escolaridade com o teste de Fluência Verbal, ou seja, os pacientes com maior nível de escolaridade apresentaram melhor desempenho neste teste. Não houve associação significativa entre as variáveis gênero e idade e o teste de Fluência Verbal (tabela 25.)

Tabela 25: Resultado da análise com GEE para o teste de Fluência Verbal em função das variáveis gênero, idade e escolaridade

VARIÁVEL	PARAMETRO	PARAMETRO ESTIMADO	GEE p-VALOR
	INTERCEPTO	2,6908
FLUÊNCIA VERBAL	SEXO F	-0,0052	0,9219
	IDADE	-0,0028	0,3646
	ESCOLARIDADE (em anos)	0,0346	0,0001

• MEMÓRIA LÓGICA

Observou-se associação significativa da escolaridade com o teste de Memória Lógica, ou seja, os pacientes com maior nível de escolaridade apresentaram melhor desempenho neste teste. Não houve associação significativa entre as variáveis gênero e idade e o teste Memória Lógica (tabela 26)

Tabela 26: Resultado da análise com GEE para o teste Memória Lógica em função das variáveis gênero, idade e escolaridade

VARIÁVEL	PARAMETRO	PARAMETRO ESTIMADO	GEE p-VALOR
	INTERCEPTO	5,7782
MEMÓRIA LÓGICA	SEXO F	0,4356	0,4578
	IDADE	-0,0226	0,5095
	ESCOLARIDADE (em anos)	0,5842	0,0001

• DÍGITO SPAN-ORDEM DIRETA

Observou-se associação significativa da escolaridade com o teste de Dígito Span-Ordem Direta, ou seja, os pacientes com maior nível de escolaridade apresentaram melhor desempenho neste teste. Não houve associação significativa entre as variáveis gênero e idade e o teste Dígito Span Ordem Direta (tabela 27.)

Tabela 27: Resultado da análise com GEE para o teste Dígito Span Ordem Direta em função das variáveis gênero, idade e escolaridade

VARIÁVEL	PARAMETRO	PARAMETRO ESTIMADO	GEE p-VALOR
	INTERCEPTO	3,3381
DÍGITO SPAN ORDEM DIRETA	SEXO F	-0,0098	0,3262
	IDADE	-0,0001	0,7359
	ESCOLARIDADE (em anos)	0,0046	0,0001

• DÍGITO SPAN-ORDEM INVERSA

Observou-se associação significativa da escolaridade com o teste de Dígitos Span-Ordem Inversa, ou seja, os pacientes com maior nível de escolaridade apresentaram melhor desempenho neste teste. Não houve associação significativa entre as variáveis gênero e idade e o teste Dígitos Span Ordem Inversa (tabela 28.)

Tabela 28: Resultado da análise com GEE para o teste Dígitos Span Ordem Inversa em função das variáveis gênero, idade e escolaridade

VARIÁVEL	PARAMETRO	PARAMETRO ESTIMADO	GEE p-VALOR
	INTERCEPTO	1,3304
DÍGITO SPAN	SEXO F	0,0836	0,1617
ORDEM INVERSA	IDADE	-0,0045	0,3411
	ESCOLARIDADE (em anos)	0,0406	0,0001

• DÍGITO SÍMBOLO

Observou-se associação significativa da idade e escolaridade com o teste de Dígitos Símbolo, ou seja, os pacientes com maior nível de escolaridade e menor faixa etária apresentaram melhor desempenho neste teste. Não houve associação significativa entre a variável gênero e o teste Dígitos Símbolo (tabela 29.)

Tabela 29: Resultado da análise com GEE para o teste Dígitos Símbolo em função das variáveis gênero, idade e escolaridade

VARIÁVEL	PARAMETRO	PARAMETRO ESTIMADO	GEE p-VALOR
	INTERCEPTO	3,8463
DÍGITO SÍMBOLO	SEXO F	0,1003	0,0677
	IDADE	-0,0096	0,0007
	ESCOLARIDADE (em anos)	0,0349	0,0001

• TMT - PARTE A

Observou-se associação significativa da idade e escolaridade com o TMT parte A, ou seja, os pacientes com maior nível de escolaridade e menor faixa etária apresentaram melhor desempenho neste teste. Não houve associação significativa entre a variável gênero e o TMT parte A (tabela 30.)

Tabela 30: Resultado da análise com GEE para o TMT parte A em função das variáveis gênero, idade e escolaridade

VARIÁVEL	PARAMETRO	PARAMETRO ESTIMADO	GEE p-VALOR
	INTERCEPTO	3,8273
TMT – PARTE A	SEXO F	-0,1492	0,8722
	IDADE	0,0013	0,0238
	ESCOLARIDADE (em anos)	-0,0727	0,0001

• TMT - PARTE B

Observou-se associação significativa do gênero e escolaridade com o TMT parte B, ou seja, pacientes do sexo feminino e/ou maior nível de escolaridade apresentaram melhor desempenho neste teste. Não houve associação significativa entre a variável idade e o TMT parte B (tabela 31.)

Tabela 31: Resultado da análise com GEE para o TMT parte B em função das variáveis gênero, idade e escolaridade

VARIÁVEL	PARAMETRO	PARAMETRO ESTIMADO	GEE p-VALOR
	INTERCEPTO	5,3472
TMT – PARTE B	SEXO F	-0,2460	0,0098
	IDADE	0,0078	0,1153
	ESCOLARIDADE (em anos)	-0,0694	0,0001

8. ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DOS ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS SOBRE AS VARIÁVEIS PSICOPATOLÓGICAS ATRAVÉS DO TESTE DE MANN-WHITNEY

O teste de significância de Mann-Whitney foi utilizado para avaliar as diferenças na pontuação da escala HAD entre os grupos segundo a presença de antecedentes psiquiátricos. Foram significativas as seguintes associações ($p < 0,05$):

Na subescala de depressão da escala HAD na análise longitudinal apresentou correlação levemente significativa com antecedentes de alcoolismo. Os pacientes que relataram dificuldades com álcool no passado, na análise do segmento apresentaram escores maiores para a depressão na escala HAD.

Não foi observada diferenças significativas no HAD entre os pacientes com antecedentes de uso de drogas (tabela 32).

Tabelas 32: Resultados das comparações entre as estatísticas descritivas dos antecedentes psiquiátricos e *p-valores* do teste de Mann-Whitney para variáveis psicopatológicas.

VARIÁVEIS	ANTECEDENTES		
	PSQUIÁTRICOS GERAIS p-valor*	PROBLEMAS COM DROGAS p-valor*	PROBLEMAS COM ÁLCOOL p-valor*
ÁREA HAD – A	0.5740	0.2623	0.9672
ÁREA HAD – D	0.0854	0.1526	0.0534

* Significativo quando $p \leq 0,05$

Área HAD–A: Área da subescala de ansiedade da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; Área HAD-D: Área da subescala de depressão da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

9. ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA CLASSIFICAÇÃO DO CDC (SINTOMÁTICOS: B1, B2, B3, C1, C2, C3; ASSINTOMÁTICOS: A1, A2, A3) SOBRE AS VARIÁVEIS PSICOPATOLÓGICAS ATRAVÉS DO GEE

• HAD

Não foi observado associação significativa entre a presença de sintomas e os escores na escala HAD (tabela 33)

Tabela 33: Resultado da análise com GEE para a escala HAD em função da classificação do CDC: sintomáticos/ assintomáticos

VARIÁVEL	PARAMETRO	PARAMETRO ESTIMADO	GEE p-VALOR
HAD	ANSIEDADE	INTERCEPTO	1,7012
		SINTOMA	-0,1553 0,2362
	DEPRESSÃO	INTERCEPTO	5,7615
		SINTOMA	-1,1501 0,1588

10. ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA CLASSIFICAÇÃO DO CDC (SINTOMÁTICOS: B1, B2, B3, C1, C2, C3; ASSINTOMÁTICOS: A1, A2, A3) SOBRE AS VARIÁVEIS NEUROPSICOLÓGICAS ATRAVÉS DO GEE

Não foi observado associação significativa entre a presença de sintomas e os escores dos testes neuropsicológicos (tabela 34)

Tabela 34: Resultado da análise com GEE para os testes neuropsicológicos em função da classificação do CDC: sintomáticos/ assintomáticos

VARIÁVEL	PARAMETRO	PARAMETRO ESTIMADO	GEE p-VALOR
MEM	INTERCEPTO	3,3480
	SINTOMA	0,0020	0,8108
FLUÊNCIA VERBAL	INTERCEPTO	2,8316
	SINTOMA	-0,0188	0,7369
MEMÓRIA LÓGICA	INTERCEPTO	8,9632
	SINTOMA	-0,2545	0,7401
DÍGITO SPAN ORDEM DIRETA	INTERCEPTO	1,6732
	SINTOMA	0,0536	0,4230
DÍGITO SPAN ORDEM INVERSA	INTERCEPTO	1,5831
	SINTOMA	0,0396	0,6126
DÍGITO SÍMBOLO	INTERCEPTO	3,8662
	SINTOMA	0,0053	0,9326
TMT – PARTE A	INTERCEPTO	3,7882
	SINTOMA	-0,0588	0,4799
TMT – PARTE B	INTERCEPTO	4,9791
	SINTOMA	-,01190	0,2700

11. ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC DA ESCALA HAD E O LOG DAS VARIÁVEIS LABORATORIAIS

- ANÁLISES ESTATÍSTICAS DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC DA SUBESCALA DE ANSIEDADE DA ESCALA HAD, E O LOG. DA ÁREA DA CARGA VIRAL E LOG. DA ÁREA DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4 E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

A área da subescala de ansiedade no eixo Y do diagrama apresenta leve tendência valores negativos da AUC, demonstrando que a maioria dos pacientes tende a redução dos escores para ansiedade com o passar do tempo.

O diagrama não mostra correlação significativa entre a AUC da subescala de ansiedade com as AUC de log. de CD4 e log. de carga viral ($r_s = < 0,6; p > 0,01$) (Gráfico 39).

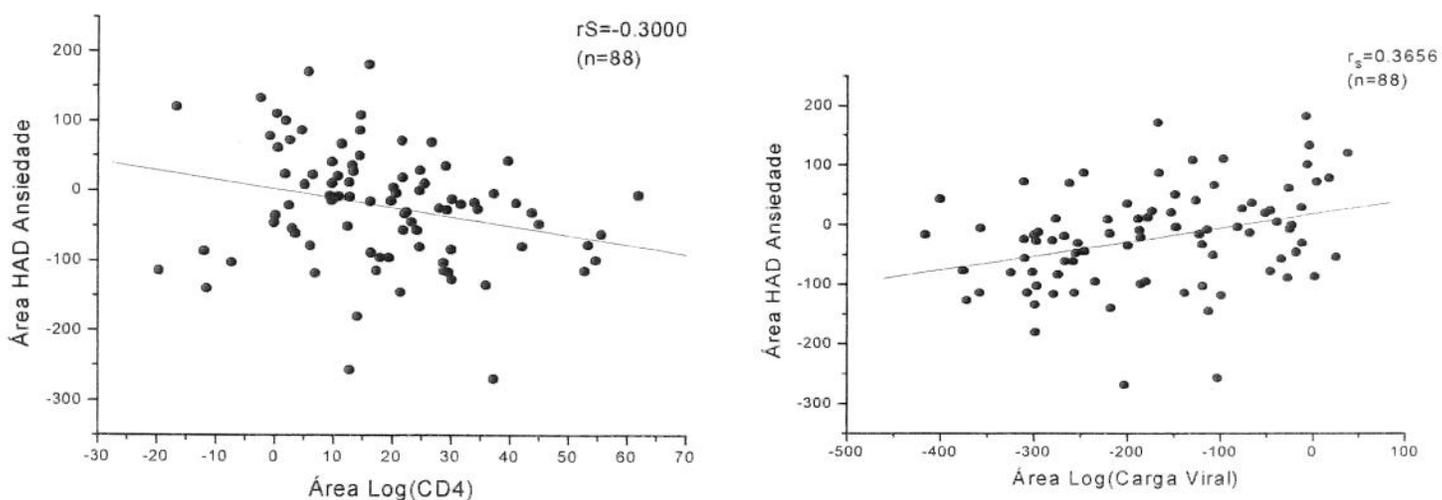


Gráfico 39: Análise gráfica da correlação entre AUC da subescala de ansiedade da escala HAD nos tempos de T0– T5 e log. de CD4 e carga viral.

• ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC DA SUBESCALA DE DEPRESSÃO DA ESCALA HAD, E O LOG. DA ÁREA DA CARGA VIRAL E LOG. DA ÁREA DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4 E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

A área da subescala de depressão no eixo Y do diagrama apresenta diminuição dos escores de depressão na maioria dos pacientes, representados por valores negativos da AUC, demonstrando que a maioria dos pacientes apresentou diminuição dos escores para depressão.

No diagrama não se observou correlação significativa da evolução entre AUC de depressão e AUC do log. de CD4 e log. de carga viral, ($r_s = < 0,6$; $p > 0,01$) (Gráfico 40).

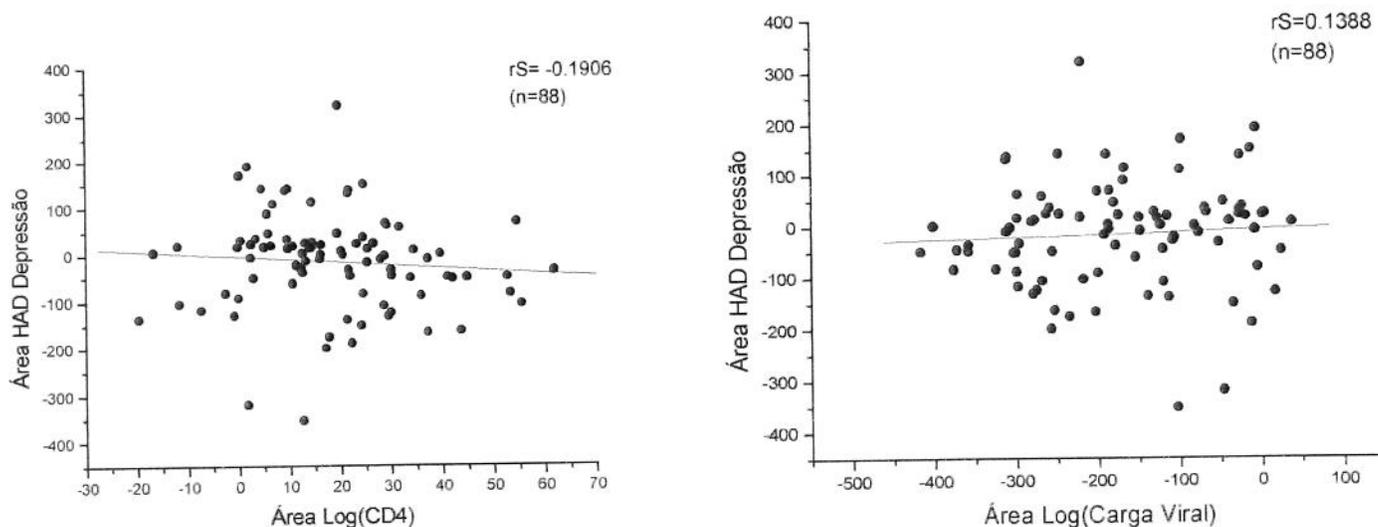


Gráfico 40: Análise gráfica da correlação entre AUC da subescala de depressão da escala HAD nos tempos de T0 – T5 e log. de CD4 e carga viral.

12. ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC DAS VARIÁVEIS NEUROPSICOLÓGICAS E O LOG DAS VARIÁVEIS LABORATÓRIAS

• ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC DO MEM, E O LOG. DA ÁREA DA CARGA VIRAL E LOG. DA ÁREA DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4 E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

No Mini Exame do Estado Mental no eixo Y do diagrama observamos que o grupo tende a uma divisão de comportamento em relação a AUC. Em um grupo a AUC é positiva, ou seja, este grupo apresentou uma melhora no desempenho. O outro grupo apresenta uma AUC negativa, caracterizando um pior desempenho ao longo do tempo.

O diagrama não mostra correlação significativa entre a AUC do referido teste com as AUC de log. de CD4 e log. de carga viral ($r_s = < 0,6$; $p > 0,01$) (Gráfico 41).

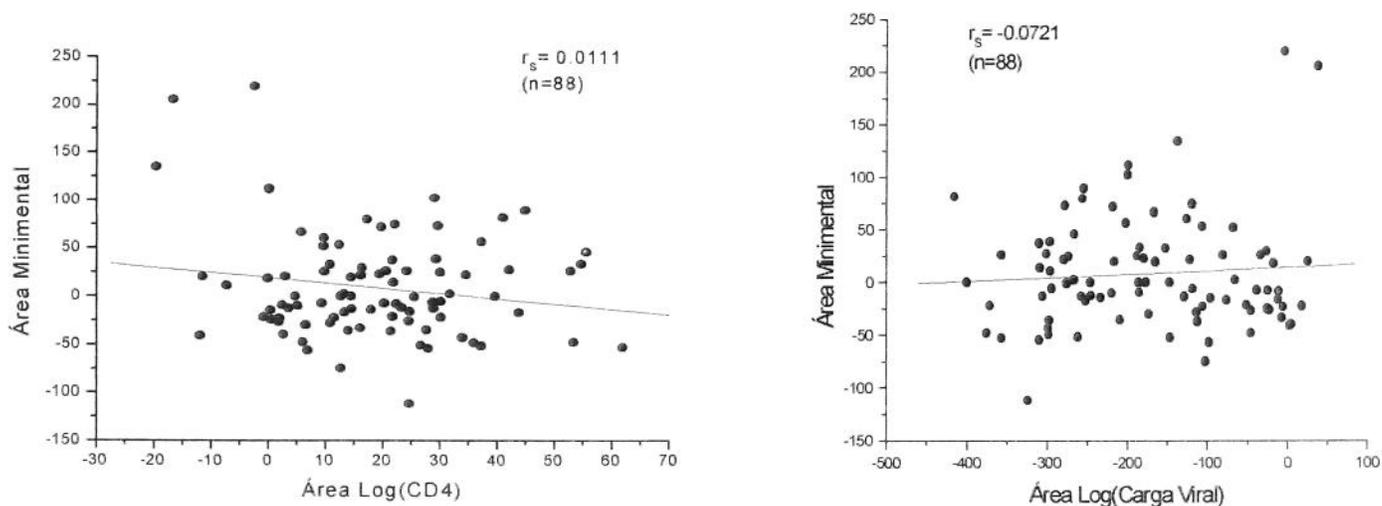


Gráfico 41: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste MEM nos tempos de T0–T5 e log. de CD4 e carga viral.

• ANÁLISES DA CORRELAÇÃO ENTRE A ÁREA DA FLUÊNCIA VERBAL E O LOG. DA ÁREA DA CARGA VIRAL E LOG. DA ÁREA DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4 E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

A Fluência Verbal no eixo das ordenadas do diagrama apresenta uma AUC positiva, mostrando uma melhora no desempenho dos pacientes com a evolução.

O diagrama não mostra correlação significativa entre a AUC da Fluência Verbal com as AUC de log. de CD4 e log. de carga viral ($r_s = < 0,6$; $p > 0,01$) (Gráfico 42).

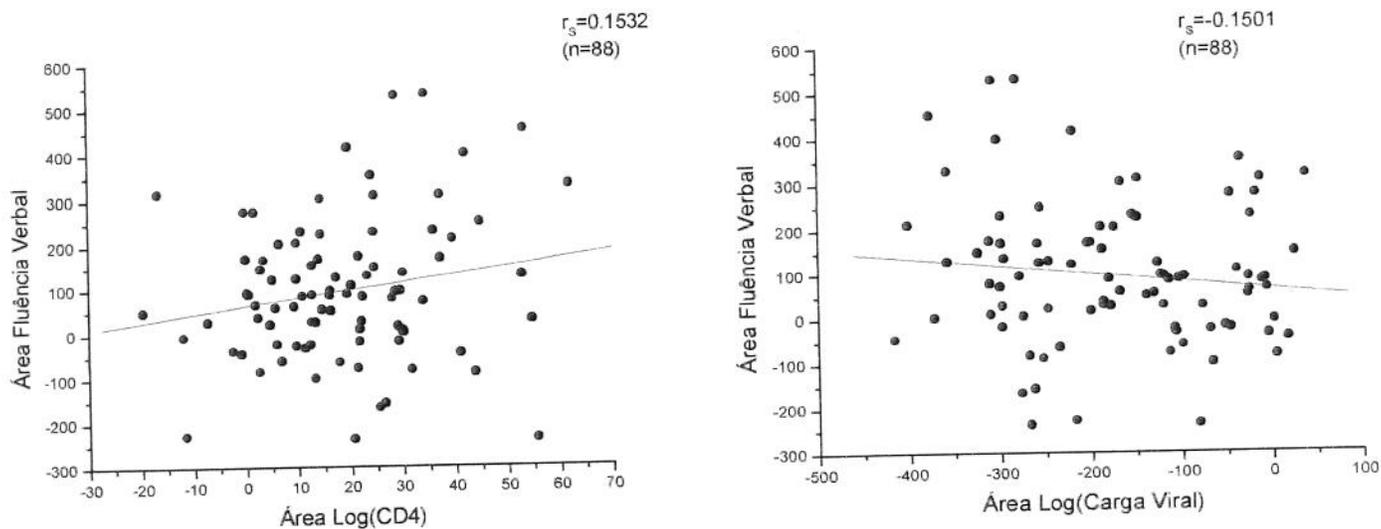


Gráfico 42: Análise gráfica do correlação entre a AUC do teste Fluência Verbal nos tempos de T0– T5 e log. de CD4 e carga viral

• ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC DA MEMÓRIA LÓGICA, E O LOG. DA ÁREA DA CARGA VIRAL E LOG. DA ÁREA DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4 E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

Na Memória Lógica no eixo Y do diagrama apresenta uma tendência a uma AUC positiva, mostrando uma melhora no desempenho dos pacientes com a evolução.

O diagrama não mostra correlação significativa entre a AUC da Memória Lógica com as AUC de log. de CD4 e log. de carga viral ($r_s = < 0,6$; $p > 0,01$) (Gráfico 43).

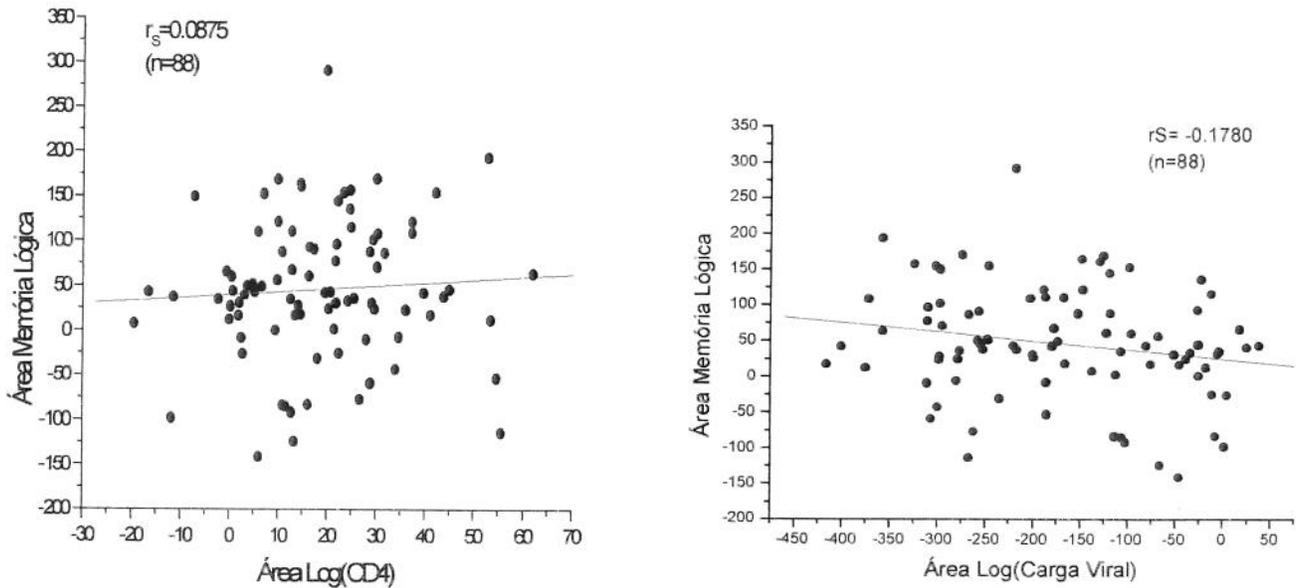


Gráfico 43: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste Memória Lógica de T0– T5 e log. de CD4 e carga viral.

• ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC DO DÍGITO SPAN - ORDEM DIRETA, E O LOG. DA ÁREA DA CARGA VIRAL E LOG. DA ÁREA DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4 E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

No Dígito Span Ordem Direta no eixo Y do diagrama apresenta uma tendência AUC positiva, mostrando uma melhora no desempenho dos pacientes com a evolução.

O diagrama não mostra correlação significativa entre a AUC do Dígito Span-Ordem Direta com as AUC de log. de CD4 e log. de carga viral, ($r_s = < 0,6$; $p > 0,01$) (Gráfico 44).

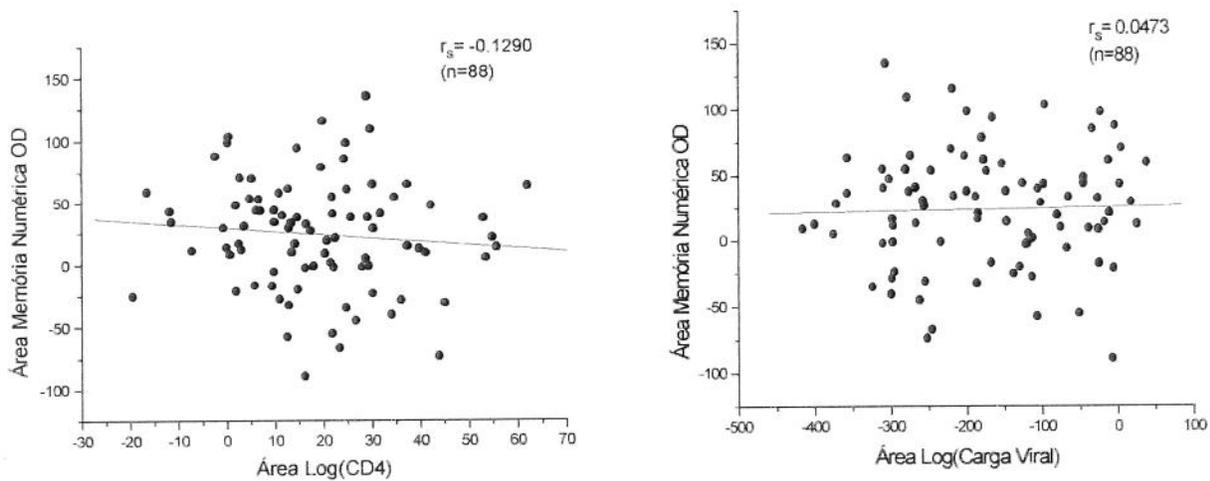


Gráfico 44: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste Dígito Span– Ordem Direta nos tempos de T0– T5 e log. de CD4 e carga viral.

• ANÁLISES DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC DO DÍGITO SPAN - ORDEM INVERSA, E O LOG. DA ÁREA DA CARGA VIRAL E LOG. DA ÁREA DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4 E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

No Dígitos Span Ordem Inversa no eixo Y do diagrama observamos que o grupo tende a uma divisão de comportamento em relação a AUC. Em um grupo a AUC é positiva, ou seja, este grupo apresentou uma melhora no desempenho. O outro grupo apresenta uma AUC negativa, caracterizando um pior desempenho ao longo do tempo.

O diagrama não mostra correlação significativa entre a AUC do Dígitos Span com as AUC de log. de CD4 e log. de carga viral ($r_s = < 0,6; p > 0,01$) (Gráfico 45).

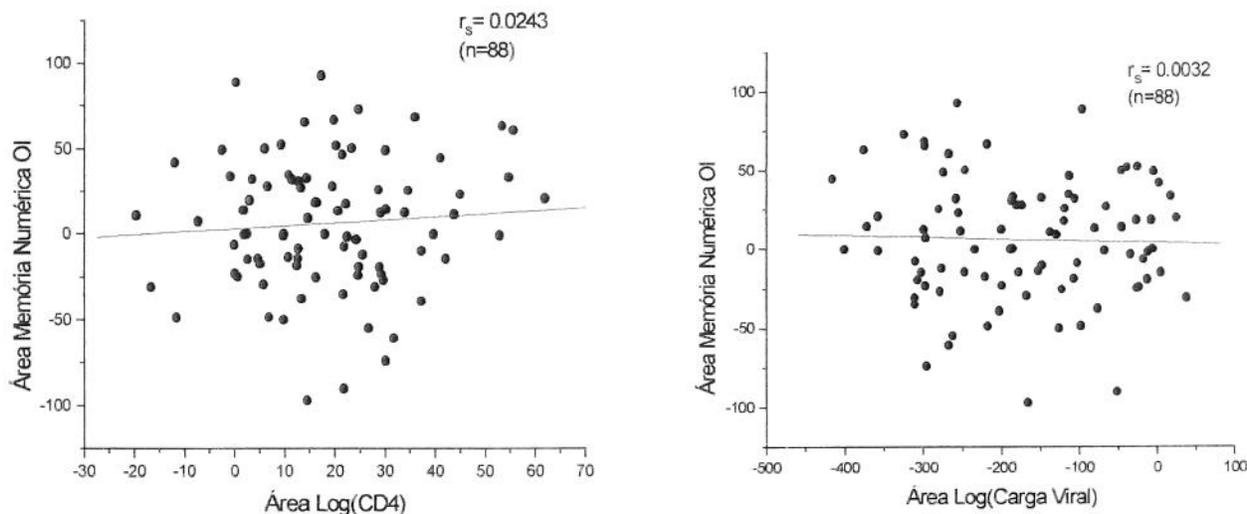


Gráfico 45: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste neuropsicológico Dígitos Span – Ordem Inversa nos tempos de T0– T5 e log. de CD4 e carga viral

• ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC DO DÍGITO SÍMBOLO, E O LOG. DA ÁREA DA CARGA VIRAL E LOG. DA ÁREA DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4 E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s).

No Dígito Símbolo no eixo das ordenadas do diagrama observamos que o grupo tende a uma divisão de comportamento em relação a AUC. Em um grupo a AUC é positiva, ou seja, este grupo apresentou uma melhora no desempenho. O outro grupo apresentou uma AUC negativa, caracterizando um pior desempenho ao longo do tempo.

O diagrama não mostra correlação significativa entre a AUC do referido teste com as AUC de log. de CD4 e log. de carga viral ($r_s = < 0,6$; $p > 0,01$) (Gráfico 46).

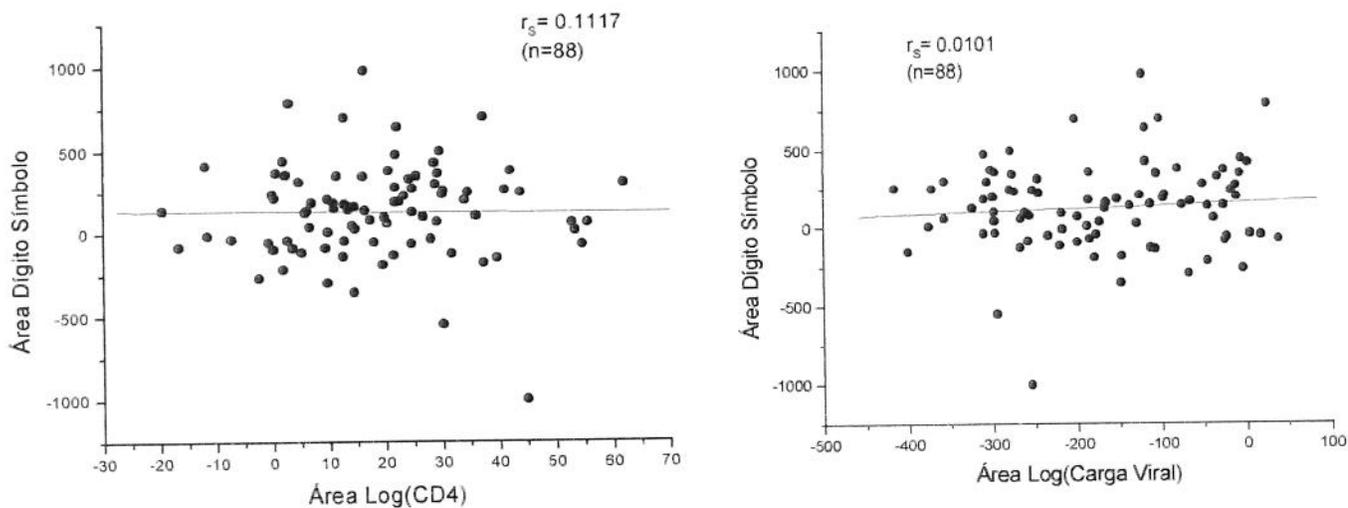


Gráfico 46: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste Dígito Símbolo nos tempos de T0– T5 e log. de CD4 e carga viral.

• ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC DO TMT –PARTE A, E O LOG. DA ÁREA DA CARGA VIRAL E LOG. DA ÁREA DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4 E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

No TMT Parte A no eixo Y do diagrama observou-se que o grupo tende a divisão de comportamento em relação a AUC. Em um grupo a AUC é negativa, ou seja, este grupo apresentou melhora no desempenho. O outro grupo apresenta uma AUC positiva, caracterizando pior desempenho ao longo do tempo, tendo em vista que neste teste quanto maior o escore pior o desempenho.

O diagrama não mostra correlação significativa entre a AUC do “Trail Making Test”– Parte A com as AUC de log. de CD4 e log. de carga viral ($r_s = < 0,6 ; p > 0,01$)

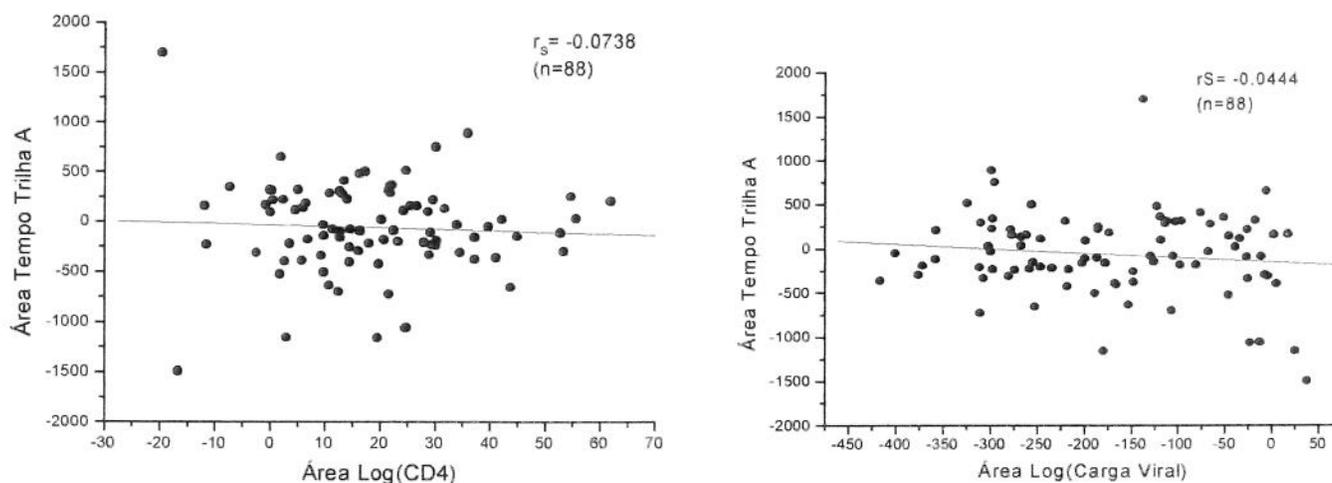


Gráfico 47: Análise gráfica da correlação entre a AUC do TMT- Parte A nos tempos de T0– T5 e log. de CD4 e carga viral.

• ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC DO TMT –PARTE B, E O LOG. DA ÁREA DA CARGA VIRAL E LOG. DA ÁREA DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4 E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

No TMT Parte B no eixo Y do diagrama observou-se que o grupo tende a divisão de comportamento em relação a AUC. Em um grupo a AUC é negativa, ou seja, este grupo apresentou melhora no desempenho. O outro grupo apresenta AUC positiva, caracterizando pior desempenho ao longo do tempo, tendo em vista que neste teste quanto maior o escore pior o desempenho.

O diagrama não mostra correlação significativa entre a AUC do “Trail Making Test”– Parte A com as AUC de log. de CD4 e log. de carga viral ($r_s = < 0,6; p > 0,01$) (Gráfico 48)

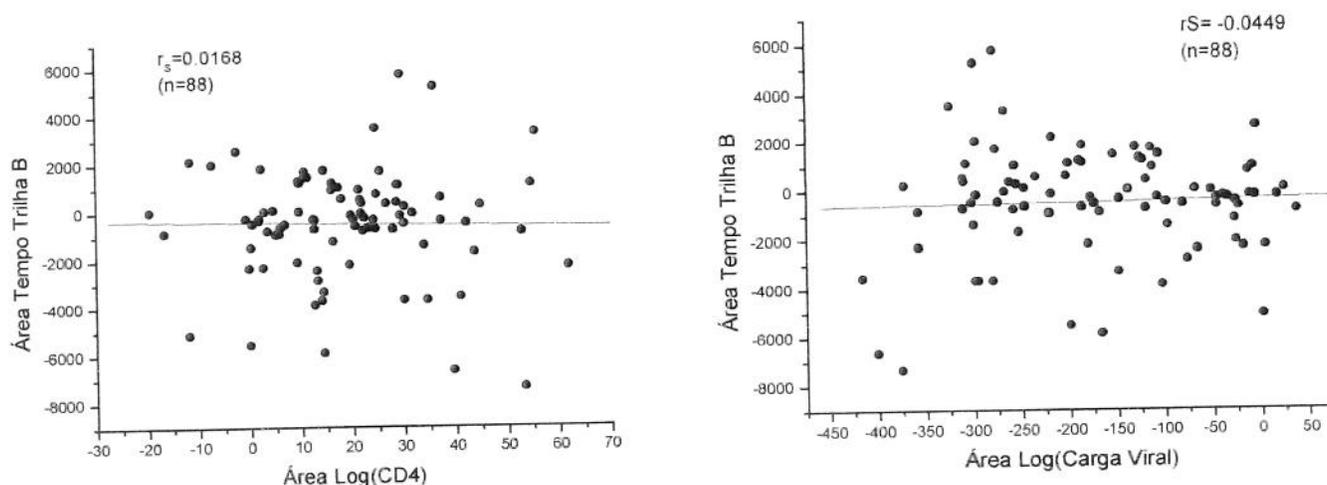


Gráfico 48: Análise gráfica da correlação entre a AUC do TMT- Parte B nos tempos de T0– T5 e log. de CD4 e carga viral.

• ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC DA FIGURA DE REY – CÓPIA, E O LOG. DA ÁREA DA CARGA VIRAL E LOG. DA ÁREA DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4 E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

Na Figura de Rey Cópia no eixo Y do diagrama apresenta AUC praticamente constante ao longo do tempo, ou seja, não houve modificação significativa do desempenho dos pacientes com a evolução.

O diagrama mostra correlação significativa da AUC da Figura de Rey Cópia com o log. de CD4, ou seja, quanto maior o CD4 melhor o desempenho ($r_s = 0,2814$; $p < 0,01$) (Gráfico 49).

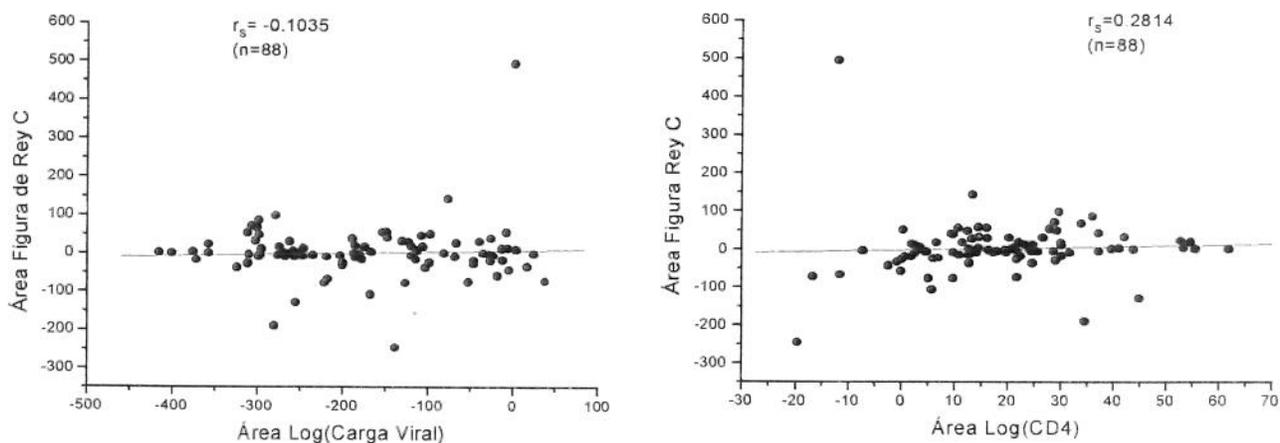


Gráfico 49: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste Figura Complexa de Rey Cópia nos tempos de T2 – T5 e log. de CD4 e carga viral.

• ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC DA FIGURA DE REY – MEMÓRIA, E O LOG. DA AUC DA CARGA VIRAL E LOG. DA ÁREA DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4 E RESULTADOS DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN (r_s)

Na Figura de Rey Memória no eixo Y do diagrama apresenta divisão do comportamento em relação a AUC, ou seja, uma parte dos pacientes possui AUC positivo, mostrando melhora no desempenho. A outra parte apresenta AUC negativa, mostrando pior desempenho dos pacientes com a evolução.

O diagrama não mostra correlação significativa entre a AUC da Figura de Rey Memória com as AUC de log. de CD4 e log. de carga viral ($r_s = < 0,6; p > 0,01$) (Gráfico 50).

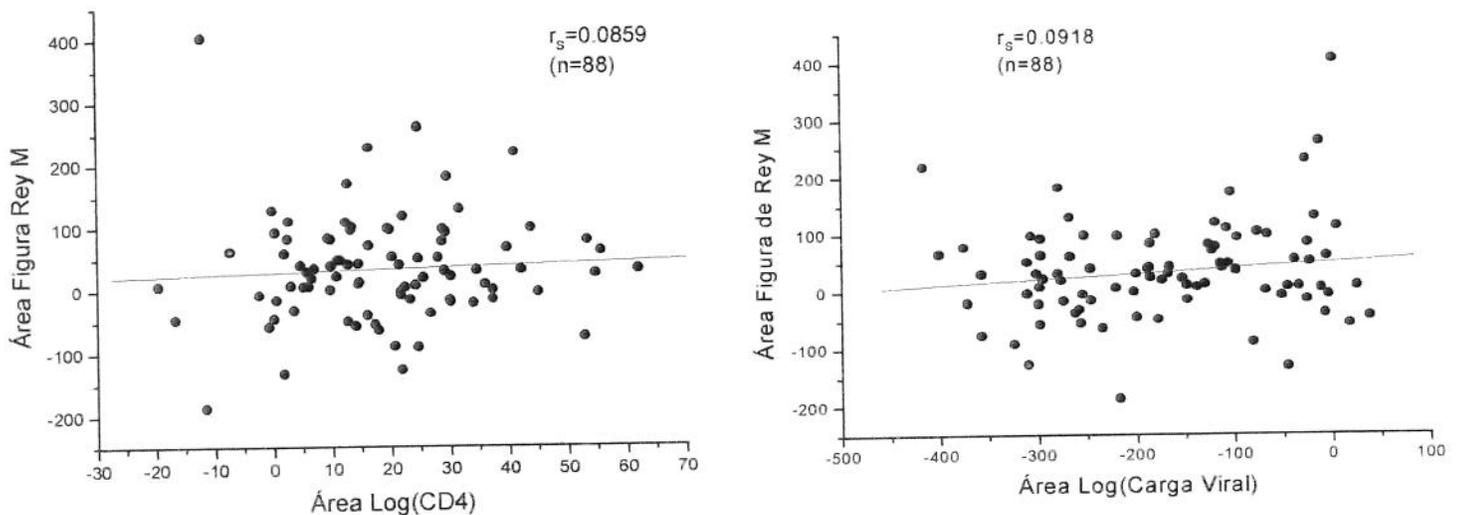


Gráfico 50: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste Figura complexa de Rey Memória nos tempos de T2 – T5 e log. de CD4 e carga viral.

13. ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC DO TESTE MEMÓRIA LÓGICA E A MEDICAÇÃO UTILIZADA

- ZIDOVUDINA

A AUC do teste de Memória Lógica no eixo Y do diagrama mostra melhora no desempenho nos pacientes que estavam fazendo uso de monoterapia com a Zidovudina (AZT) durante a evolução (Gráfico 51).

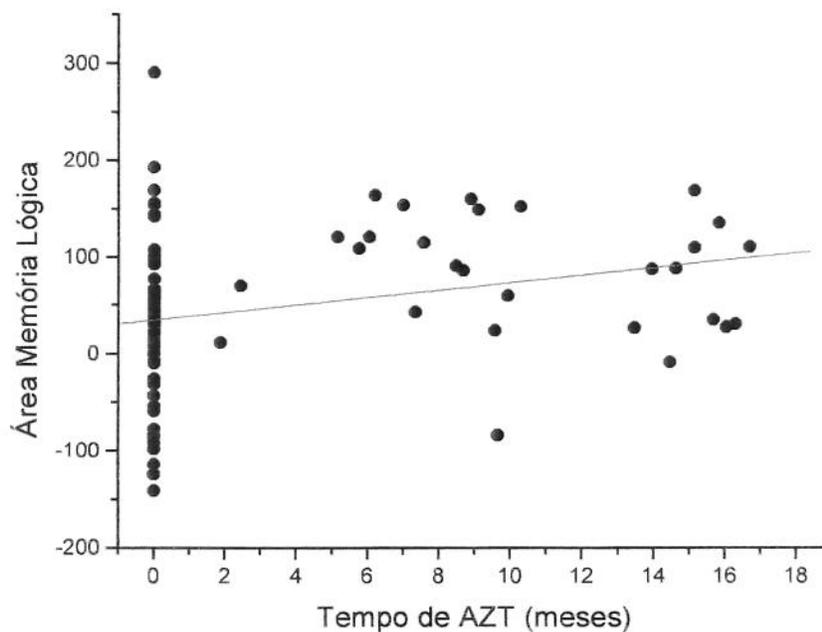


Gráfico 51: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste neuropsicológico Memória Lógica e tempo de uso do AZT.

- INDINAVIR

A AUC do teste de Memória Lógica no eixo das ordenadas do diagrama mostra tendência a piorar o desempenho nos pacientes que estavam fazendo uso de monoterapia com indinavir durante a evolução em relação ao tempo T0 (Gráfico 52).

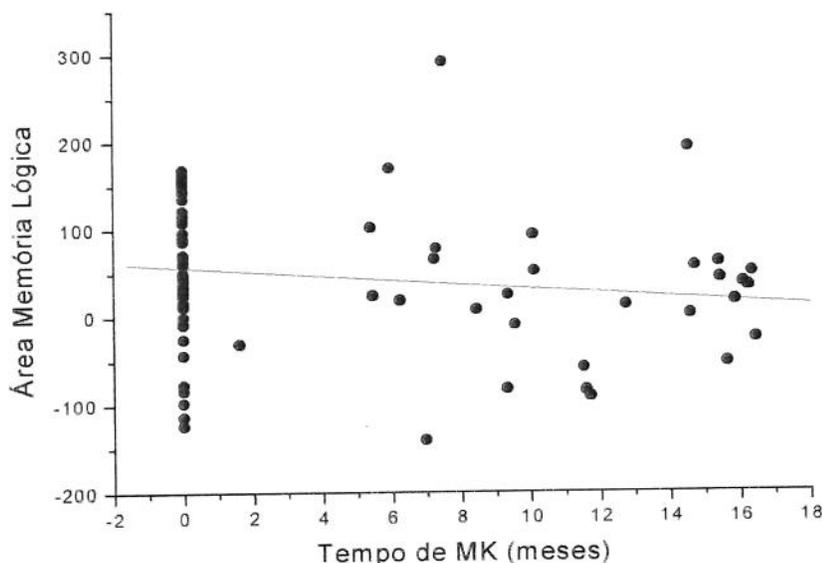


Gráfico 52: Análise gráfica da correlação entre a AUC do teste Memória Lógica e tempo de monoterapia com Indinavir (MK)

14. ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE O LOG. AUC DAS VARIÁVEIS LABORATORIAIS E A MEDICAÇÃO USADA QUANDO O ESTUDO ERA DUPLO CEGO, UTILIZANDO O TESTE DE FISHER.

Dividiu-se a amostra de acordo com a AUC do log. do CD4 e carga viral em AUC negativa e AUC positiva e correlacionou-se com a medicação utilizada quando o estudo era duplo cego. Sabendo que AUC negativa corresponde a redução no número de células CD4 e Carga viral e que, AUC positiva corresponde a aumento nos valores dos mesmos.

Cerca de 90% (n=80) da amostra apresentou aumento do CD4, e 94% (n=83) apresentaram redução da carga viral. Em nenhum dos casos a correlação com a medicação utilizada foi significativa (tabela 35).

Tabela 35: Resultados da correlação entre o log. da AUC das variáveis laboratoriais e a medicação utilizada quando o estudo era duplo cego

VARIÁVEIS		AZT (%)	MK (%)	MK + AZT (%)	TOTAL(%)	TESTE DE FISHER p-valor*
	AUC negativa	1 (4)	4 (13)	3 (10)	8 (10)	
CD4	AUC positiva	27 (96)	26 (87)	27 (90)	80 (90)	<i>P</i> = 0.523
CARGA	AUC negativa	28 (100)	28 (94)	27 (90)	83 (94)	
VIRAL	AUC positiva	0 (0)	2 (6)	3 (10)	5 (6)	<i>P</i> =0.364
TOTAL		28	30	30	88	

*Significativo quando $p \leq 0,05$

AZT: Zidovudina; MK: Indinavir; 3TC: Lamivudina

15. ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE AUC DA ESCALA E HAD E A MEDICAÇÃO USADA (AZT: ZIDOVUDINA; MK: INDINAVIR E/OU 3TC: LAMIVUDINA) QUANDO O ESTUDO ERA DUPLO CEGO

Dividiu-se a amostra de acordo com a AUC da escala HAD em AUC negativa e AUC positiva e correlacionou-se com a medicação utilizada quando o estudo era duplo cego. Sabendo que AUC negativa corresponde a redução nos escores de ansiedade e depressão e que AUC positiva corresponde a aumento nos escores.

Não foi encontrado correlação significativa entre a escala HAD e o tipo de medicação utilizada, ou seja, a medicação não influenciou significativamente os escores nas subescalas de ansiedade e depressão (tabela 36).

Tabela 36: Resultados da correlação entre a AUC da escala HAD e a medicação utilizada quando o estudo era duplo cego

VARIÁVEIS	AZT (%)	MK (%)	MK + AZT (%)	TOTAL(%)	QUI-QUADRADO p-valor*
AUC negativa	19 (68)	20 (66)	18 (60)	57 (65)	
HAD – A AUC positiva	9 (32)	10 (34)	12 (40)	31 (35)	<i>P</i> = 0.793
AUC negativa	14 (50)	15 (50)	16 (54)	45 (51)	
HAD – D AUC positiva	14 (50)	15 (50)	14 (46)	43 (49)	<i>P</i> = 0.957
TOTAL	28	30	30	88	

* Significativo quando $p \leq 0,05$

Área HAD–A: Área da subescala de ansiedade da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; Área HAD-D: Área da subescala de depressão da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

16. ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE A AUC DAS VARIÁVEIS NEUROPSICOLÓGICAS E A MEDICAÇÃO USADA (AZT: ZIDOVUDINA; MK: INDINAVIR E/OU 3TC: LAMIVUDINA) QUANDO O ESTUDO ERA DUPLO CEGO

Dividiu-se a amostra de acordo com a AUC de cada teste neuropsicológico em AUC negativa e AUC positiva e correlacionamos com a medicação utilizada quando o estudo era duplo cego. Sabendo que AUC negativa corresponde a redução nos escores nos escores dos testes neuropsicológicos, e que AUC positiva corresponde a aumento nos escores. Para quase todos os testes AUC positiva corresponde a uma melhora no desempenho, exceto para o TMT parte A e B que a AUC corresponde a piora no desempenho.

Não houve associação significativa da AUC para os testes neuropsicológicos o tipo de medicação utilizada, exceto discreta tendência a aumento dos escores da Memória Lógica para o grupo AZT (tabela 37).

Tabela 37: Resultados da correlação entre a AUC dos testes neuropsicológicos e a medicação utilizada quando o estudo era duplo cego

VARIÁVEIS		AZT (%)	MK (%)	MK + AZT (%)	TOTAL(%)	QUI-QUADRADO p valor*
MNIMENTAL	AUC negativa	14 (50)	14 (46)	16 (54)	44 (50)	<i>P</i> = 0.875
	AUC positiva	14 (50)	16 (54)	14 (46)	44 (50)	
FLUÊNCIA VERBAL	AUC negativa	5 (18)	9 (30)	8 (26)	22 (25)	<i>P</i> = 0.547
	AUC positiva	23 (82)	21 (70)	22 (74)	66 (75)	
DÍGITO SÍMBOLO	AUC negativa	8 (29)	9 (30)	10 (33)	27 (31)	<i>P</i> = 0.921
	AUC positiva	20 (71)	21 (70)	20 (67)	61 (69)	
MEMÓRIA LÓGICA	AUC negativa	2 (7)	9 (30)	8 (26)	19 (22)	<i>P</i> = 0.076
	AUC positiva	23 (82)	21 (70)	22 (74)	66 (75)	
DÍGITO SPAN OD	AUC negativa	8 (28)	8 (26)	8 (26)	24 (27)	<i>P</i> = 0.983
	AUC positiva	20 (72)	22 (74)	22 (74)	64 (73)	
DÍGITO SPAN OI	AUC negativa	14 (50)	15 (50)	9 (30)	38 (43)	<i>P</i> = 0.200
	AUC positiva	14 (50)	15 (50)	21 (70)	50 (57)	

TRAIL MAKING PARTE A	AUC negativa	16 (57)	16 (54)	16 (54)	48 (55)	Qui-Quadrado <i>P</i> = 0.946
	AUC positiva	12 (43)	14 (46)	21 (70)	40 (45)	
TRAIL MAKING PARTE B	AUC negativa	16 (57)	17 (56)	20 (66)	53 (60)	Qui-Quadrado <i>P</i> = 0.674
	AUC positiva	12 (43)	13 (44)	10 (34)	35 (40)	
FIGURA REY CÓPIA	AUC negativa	14 (50)	13 (44)	17 (56)	44 (50)	Qui-Quadrado <i>P</i> = 0.587
	AUC positiva	14 (50)	17 (56)	13 (44)	44 (50)	
FIGURA REY MEMÓRIA	AUC negativa	8(28)	7 (24)	12 (40)	27(30)	Qui-Quadrado <i>P</i> = 0.360
	AUC positiva	20(72)	23 (76)	18 (60)	61 (70)	
TOTAL		28	30	30	88	

*Significativo quando $p \leq 0,05$

AZT: Zidovudina; MK: Indinavir; 3TC: Lamivudina

17. ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE O TEMPO DE USO DE MEDICAÇÃO DE ACORDO COM A DIVISÃO DOS GRUPOS COMO: MONOTERAPIA COM ZIDOVUDINA (AZT); MONOTERAPIA COM INDINAVIR (MK); ASSOCIAÇÃO DE AZT + MK; AZT OU MK + LAMIVUDINA (3TC) OU E AS ÁREAS DAS VARIÁVEIS NEUROPSICOLÓGICAS E PSICOPATOLÓGICAS UTILIZANDO O COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN

• VARIÁVEIS NEUROPSICOLÓGICAS

A correlação entre a AUC para cada teste neuropsicológico e o tempo de uso da cada medicação, mostra levemente significativa apenas para o teste de Memória Lógica. Verificou-se que o grupo que fez uso do AZT ou AZT + 3TC por mais tempo, melhorou o desempenho no teste. Por outro lado, o grupo que fez uso do MK ou MK + 3TC por mais tempo, piorou o desempenho (tabela 38).

Tabela 38: Coeficiente de correlação de Spearman e os respectivos níveis de significância entre os grupos de medicação e as áreas das variáveis neuropsicológicas.

VARIÁVEIS		ÁREA MN	ÁREA FV	ÁREA DS	ÁREA MLA+B/ 2	ÁREA DSOD	ÁREA DSOI	ÁREA TMTA	ÁREA TMTB	ÁREA FR CÓPIA	ÁREA FR MEM
	R	0.0595	0.12497	-0.02222	0.32501	-0.04555	-0.14486	-0.09202	0.09202	-0.01315	0.07391
AZT	P	0.6373	0.2460	0.8372	0.0020*	0.6735	0.1781	0.7813	0.3938	0.9032	0.4938
	R	-0.03221	-0.07185	-0.01777	-0.23401	0.11252	-0.03733	0.05967	0.03645	0.12144	0.09411
MK	P	0.7658	0.5059	0.8695	0.0282*	0.2966	0.7299	0.5808	0.7360	0.2597	0.3831
	R	-0.01484	-0.09994	0.07423	-0.12898	-0.02898	-0.05927	0.01002	-0.11499	-0.16763	-0.11409
AZT + MK	P	0.8908	0.3542	0.4919	0.2310	0.5834	0.5834	0.9262	0.2861	0.1185	0.2899
	R	0.00862	0.12723	-0.01962	0.36909	-0.02898	-0.15352	-0.03575	0.09919	0.06499	0.05517
AZT + 3TC	P	0.9365	0.2375	0.8561	0.0004*	0.7887	0.1533	0.7409	0.3579	0.5474	0.6097
	R	-0.03199	-0.04932	0.01070	-0.24069	0.12485	-0.02458	0.01827	0.05513	0.07787	0.06305
MK + 3 TC	P	0.7673	0.6481	0.9211	0.0239*	0.2465	0.8201	0.8658	0.6099	0.4708	0.5595
MK + AZT + R		0.06045	0.06980	-0.04912	0.07149	0.10417	-0.111572	-0.10089	-0.00847	-0.09794	-0.18224
3TC	P	0.5758	0.5182	0.6495	0.5081	0.3341	0.2830	0.3496	0.9376	0.3640	0.0893

*Nível de significância p= 1% (0,01)

MEN: Mini-Exame do Estado Mental; FV : Fluência Verbal; DS: Dígito Símbolo; MLA+B/2: Memória lógica (A+B)/2; DSOD: Dígito Span- Ordem Direta; DSOI: Dígito Span-Ordem Inversa; TMTA: "Trail Making test"- parte A e B; FR: Figura de Rey; AZT: Zidovudina; MK: Indinavir; 3TC: Lamivudina

• VARIÁVEIS PSICOPATOLÓGICAS

A correlação entre a AUC para a escala HAD e o tempo de uso da cada medicação, não mostrou-se significativa (tabela 39).

Tabelas 39: Coeficiente de correlação de Spearman e o respectivo nível de significância entre os grupos de medicação e as áreas das variáveis psicopatológicas.

VARIÁVEIS	ÁREA HAD – A	ÁREA HAD – D
AZT	0.00925	0.05391
	0.9319	0.6179
MK	-0.12594	0.02063
	0.2423	0.8487
AZT + MK	0.11607	-0.01925
	0.2815	0.8587
AZT + 3TC	0.03307	0.07394
	0.7597	0.4935
MK + 3TC	-0.09891	0.00599
	0.3592	0.9558
AZT + MK + 3TC	-0.07757	-0.13453
	0.4725	0.2114

*Nível de significância $p= 1\%$ (0,01)

AZT: Zidovudina; MK: Indinavir; 3TC: Lamivudina; Área HAD–A: Área da subescala de ansiedade da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; Área HAD-D: Área da subescala de depressão da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

18. ANÁLISE DE CORRELAÇÃO ENTRE AS ÁREAS DAS VARIÁVEIS LABORATORIAIS E A AUC DAS VARIÁVEIS NEUROPSICOLÓGICAS E PSICOPATÓLOGICAS, UTILIZANDO O COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN.

• COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN E O RESPECTIVO NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA ENTRE OS VALORES DAS ÁREAS DAS VARIÁVEIS LABORATORIAIS E DA AUC DAS VARIÁVEIS NEUROPSICOLÓGICAS

As variáveis laboratoriais (CD4 e carga viral), no estudo longitudinal, pouco se correlacionam com o desempenho neurocognitivo, observado correlação positiva significativa apenas entre Área de CD4 e Área da Figura de Rey Cópia, porém a correlação é fraca ($r=0,28143$). Talvez isso se deve ao fato de que os critérios de inclusão dos pacientes neste estudo forçosamente os deixava em uma faixa homogênea do ponto de vista de exames laboratoriais (tabela 40).

Tabelas 40: Coeficiente de Correlação de Spearman e o respectivo nível de significância entre a AUC das variáveis laboratoriais e a AUC das variáveis neuropsicológicas.

VARIÁVEIS	ÁREA MN	ÁREA FV	ÁREA DS	ÁREA MLA+B/2	ÁREA DSOD	ÁREA DSOI	ÁREA TMTA	ÁREA TMTB	ÁREA FR CÓPIA	ÁREA FR MEM
	0,01116	0,15328	0,11175	0,08754	-0,12908	0,02436	-0,07387	0,016680	0,28143	0,08590
ÁREA CD4	0,9178	0,1539	0,2999	0,4174	0,307	0,8218	0,4940	0,8765	0,0079*	0,4262
	-0,07212	-0,15015	0,01014	-0,17802	0,04730	0,00325	-0,04442	-0,04494	-0,10358	0,09187
ÁREA C V	0,5043	0,1626	0,9253	0,0970	0,6617	0,9760	0,6811	0,6776	0,3369	0,3946

*Nível de significância $p=1\%$ (0,01)

MN: Mini-Exame do Estado Mental; FV : Fluência Verbal; DS: Dígito Símbolo; MLA+B/2: Memória lógica (A+B)/2; DSOD: Dígito Span- Ordem Direta; DSOI: Dígito Span-Ordem Inversa; TMTA: “Trail Making Test” Parte A e B; FR: Figura de Rey; CD4: Contagem de Linfócitos CD4; CV: carga viral.

As variáveis laboratoriais(CD4 e carga viral), na análise longitudinal houve correlação levemente significativa, com a escala HAD. Quanto maior a área do CD4, menor o escore na subescala de ansiedade da escala HAD; por outro lado, quanto maior a AUC da carga viral maior é o escore das subescala de ansiedade da escala HAD, ou seja, os níveis maiores de CD4 se correlacionam com níveis baixos de ansiedade; e os níveis alto de carga viral se correlacionam com níveis alto de ansiedade (tabela 41).

Tabelas 41: Coeficiente de correlação de Spearman e o respectivo nível de significância entre áreas das variáveis laboratoriais e as áreas das variáveis psicopatológicas.

VARIÁVEIS	ÁREA HAD – A	ÁREA HAD – D
	- 0.30002	-0.1906
ÁREA CD4	0.0045*	0.0936
	0.36567	0.1388
ÁREA CV	0.0005*	0.6848

*Nível de significância $p = 1\%$ (0,01)

Área HAD–A: Área da subescala de ansiedade da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; Área HAD-D: Área da subescala de depressão da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

19. ANÁLISES ESTATÍSTICAS DE MODELOS LINEARES GENERALIZADOS COM ESTIMAÇÃO ATRAVÉS GEE PARA VARIÁVEIS PSICOPATOLÓGICAS E NEUROPSICOLÓGICAS.

Foi ajustado um modelo de GEE para a escala psicopatológica e cada teste neuropsicológico. Todas as variáveis foram utilizadas em escala contínua (sem categorização); as variáveis CD4, carga viral, Dígitos Símbolo e TMT Parte A e B foram transformados por escala logarítmica(ln) para adequação da análise.

Não houve associação significativa de CD4 e carga viral com os testes, exceto associação levemente significativa para Memória Lógica e TMT parte B (tabela 42).

Tabela 42: Análises Estatísticas de Modelos Lineares Generalizados com estimação através de GEE para as variáveis psicopatológicas, neuropsicológicas e laboratoriais

VARIÁVEIS	PARAMETRO	PARAMETRO ESTIMADO	GEE p-VALOR
HAD-A	INTERCEPTO	1,7549
	LNCD4	-0,0276	0,5181
	LNCV	-0,0014	0,8392
HAD-D	INTERCEPTO	0,2179
	LNCD4	-0,0610	0,4740
	LNCV	-0,0021	0,2223
MEM	INTERCEPTO	3,3669
	LNCD4	-0,0036	0,4157
	LNCV	-0,0020	0,7016
FLUÊNCIA VERBAL	INTERCEPTO	2,8316
	LNCD4	0,5207	0,2542
	LNCV	-0,0199	0,7508
MEMÓRIA LÓGICA	INTERCEPTO	1,9116
	LNCD4	0,0453	0,0506
	LNCV	0,0034	0,2422
DÍGITO SPAN ORDEM DIRETA	INTERCEPTO	1,7223
	LNCD4	-0,0039	0,8561
	LNCV	0,0006	0,8365
DÍGITO SPAN ORDEM INVERSA	INTERCEPTO	1,6510
	LNCD4	-0,0133	0,6224
	LNCV	0,0025	0,4686
DÍGITO SÍMBOLO	INTERCEPTO	3,6220
	LNCD4	0,0374	0,2494
	LNCV	0,0061	0,2167
TMT – PARTE A	INTERCEPTO	3,7713
	LNCD4	0,0011	0,9670
	LNCV	-0,0028	0,4711
TMT – PARTE B	INTERCEPTO	1,6692
	LNCD4	-0,0122	0,0596
	LNCV	-0,0019	0,1396

*Significativo quando $p \leq 0,05$

HAD-A: subescala de ansiedade da escala HAD; HAD-D: subescala de depressão da escala HAD. MEN: Mini-Exame do Estado Mental; TMT “Trail Making”- Parte A e B; CD4: Contagem de Linfócitos CD4; CV: carga viral.



7. DISCUSSÃO

1. LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

Para realização do presente estudo foram avaliados 1293 pessoas com sorologia positiva ao HIV, sendo que, somente 150 foram convidados a participar do projeto. Isto indica que a amostra estudada foi selecionada para adequar-se a ensaio clínico longo e complexo. Tal seleção deve produzir alguns vieses epidemiológicos difíceis de serem controlados e mesmo dimensionados.

As condições exigidas pelo desenho do estudo farmacológico deixaram a amostra homogênea do ponto de vista clínico e laboratorial. Isto pode ter dificultado a observação da influência das variáveis laboratoriais (CD4 e carga viral) e clínicas (estadio da infecção e da doença) sobre o estudo neuropsicológico e psicopatológico.

As aplicações dos mesmos testes neuropsicológicos e psicopatológicos semestralmente, por longo período, pode ter produzido aprendizado pela experiência, aprendizado este que por si só pode ter resultado na melhora do desempenho neuropsicológico a cada avaliação. Entretanto, espera-se que o intervalo de seis meses entre as avaliações minimizem o fator aprendizado (LEZAK, 1995)

Alguns dos testes neuropsicológicos empregados não foram suficientemente validados na população brasileira normal, o que pode dificultar a análise adequada de destes achados dentro do contexto em que se vive. Entretanto, espera-se ter contornado este problema no seguimento, uma vez que o paciente é comparado com ele mesmo a cada avaliação.

A rede pública ter passado a oferecer o tratamento aos portadores do HIV de forma completa em neste meio, muitos dos pacientes optaram por fazer acompanhamento em serviços próximos as suas residências, dificultando o seguimento neuropsicológico e psicopatológico.

2. PERFIL DEMOGRÁFICO

A maioria da população estudada foi do sexo masculino, porém, como já vem sendo demonstrado pela epidemiologia, a frequência de indivíduos do sexo feminino foi bem representativa, constando de 37% desta amostra. A média de idade era de 33 anos, com bom nível de escolaridade comparado com a população geral, sendo que, 66% tinham o primeiro grau completo ou mais. Este dado está em concordância com os dados divulgados por COHN (1997). Mais da metade de nossa amostra encontrava-se ativa ponto de vista laboral.

Talvez esses números se devam ao fato de que a distribuição da aids esta sobretudo concentrada nas regiões mais ricas do país, e portanto, com mais fácil acesso à escolaridade e à oferta de emprego. Pode-se considerar ainda que a maioria das pesquisas são realizadas nesta região, levando a certa seleção das pessoas a serem incluídas nos serviços de pesquisas. Ainda faltam estudos de caráter eminentemente sociológico para poder associar HIV/aids e condições socio-econômicas (COHN, 1997).

Não se encontrou diferença significativa entre o grupo de pacientes excluídos e incluídos no estudo, do ponto de gênero e idade. Talvez isto se deva ao fato de que a principal motivação para interrupção do seguimento tenha sido o surgimento do tratamento no sistema Público de Saúde em regiões próximas às suas residências.

Predominou nesta amostra a transmissão pela via heterossexual, confirmando a tendência de aumento dos casos por esta via (SZWACUWALD *et al.*, 1997).

3. PRESENÇA DE ANTECEDENTES PSIQUIÁTICOS

Encontrou-se frequência elevada (46%) de pacientes com transtorno psiquiátrico precedendo a infecção pelo HIV. Este achado está em concordância com vários autores (GRANT & ATKINSON, 1995; PERKINS *et al.*, 1994; KOSTEN, 1993 e WILLIAMS *et al.*, 1991) que atribuem ao comportamento de risco para o HIV/aids – homossexuais, bissexuais e usuário de droga injetável - também um risco premórbido significativo para transtorno psiquiátrico.

Entretanto, somente 18% da população estudada procurou no passado assistência médica devido à transtornos psiquiátricos. Acredita-se que, como esta pergunta era relativamente subjetiva, talvez os pacientes tenham respondido afirmativamente como antecedentes psiquiátricos, a tristeza normal ou um sofrimento passageiro não patológico. Outra possibilidade é a dificuldade de acesso a serviços médicos e psicológicos ou ainda a recusa a utilização quando disponíveis. Um número um pouco maior (26%) referiu ter feito psicoterapia, possivelmente devido a algum tipo de conflito anterior a infecção pelo HIV.

Um dado curioso é que, diante do sofrimento psicológico, a maioria dos pacientes (71%) não buscou qualquer tipo de ajuda não médica, refletindo a pouca credibilidade dos tratamentos alternativos neste meio.

Muitos pacientes (22%) referiram problemas devido ao uso ou abuso de bebidas alcoólicas, sendo que, somente 5% da amostra procuraram assistência médica para o tratamento do alcoolismo, demonstrando pouco esclarecimento desta população sobre os riscos da dependência ao álcool, que parece refletir a realidade da população brasileira (FORTES, 1991).

A frequência de pacientes que referiram problemas devido ao uso ou abuso de drogas não foi alta (5%), coincidindo com o número dos que referiram ter se submetido a tratamento para usuários de droga.

4. PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL

A população estudada era bastante homogêneos do ponto de vista clínico, principalmente nas fases iniciais do estudo apresentando ao longo do seguimento pouca ou nenhuma variação.

A maioria apresentava-se sintomática, pertencendo à classificação dos estádios clínicos B do CDC. Porém somente 9% tinham diagnóstico de aids propriamente dita e 34% estavam assintomáticos.

Em virtude dos critérios de exclusão, os pacientes também se distribuíram de forma homogênea do ponto de vista laboratorial na primeira avaliação (T0). Com o seguimento, como já esperávamos devido ao uso da medicação, o número de células CD4 aumentou gradativamente, apresentando em T0 uma média de células CD4 = 161 e em T5 uma média de células CD4 = 332.

A carga viral sofreu gradativamente uma redução, passando de média de 58.959, na primeira avaliação (T0) para uma média de 19.707 na última avaliação.

Atribui-se a melhora no perfil clínico e laboratorial destes pacientes aos efeitos da medicação antiretroviral que desde a introdução da zidovudina (AZT) em 1997 e posteriormente a chegada dos inibidores de protease tem mudado a história natural da doença. Os dados disponíveis confirmam que a terapia antiretroviral tríplice, como a utilizada neste estudo, é o avanço mais significativo contra o HIV desde a introdução do AZT (RUCAR *et al.*, 1996).

5. PERFIL PSICOPATOLÓGICO

Os pacientes foram avaliados semestralmente com a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) totalizando seis avaliações no seguimento.

A escala HAD mostrou-se sensível para identificar a evolução psicopatológica em pacientes infectados pelo HIV, uma vez que, a partir dos resultados dos escores da primeira avaliação, encontra-se uma redução progressiva dos mesmos nas avaliações seguintes.

5.1. ANSIEDADE

Considerando a AUC e o GEE observou-se que os escores de ansiedade tende a diminuição discreta com a evolução, principalmente em relação ao T0.

Não se observou associação entre a subescala de ansiedade avaliado pelo o GEE com as variáveis gênero, idade, escolaridade ou classificação do CDC em sintomáticos.

Não se observou correlação significativa da subescala de ansiedade da escala HAD avaliado pelo teste de Mann-Whitney com antecedentes psiquiátricos gerais ou com uso ou abuso de álcool ou drogas.

Quando avaliado pelo o GEE não foi observado nenhuma correlação entre a subescala de ansiedade da escala HAD e o número de células CD4 e ou carga viral. Entretanto, quando se utilizou o coeficiente de Correlação de Spearman, encontrou-se correlação levemente significativa entre a AUC de CD4 e carga viral e a subescala de ansiedade da escala HAD. Quanto maior a área de CD4, menores os escores de ansiedade; por outro lado, quanto maior a Carga Viral maiores os escores de ansiedade.

Neste estudo, pela avaliação da subescala de ansiedade da escala HAD os pacientes não apresentaram durante todo seguimento sintomas mensuráveis de ansiedade acima do ponto de corte deste método (BOTEGA *et al.*, 1995). Desta forma, a ansiedade embora presente nestes pacientes não chegou a níveis patológicos.

Em concordância com este estudo, PUGH *et al.*, (1994) utilizando o mesmo instrumento em estudo longitudinal encontraram redução nos escores de ansiedade. Entretanto, vários pesquisadores têm descrito aumento da prevalência de ansiedade entre os pacientes infectados pelo HIV (WILLIAMS *et al.*, 1991; TREISMAN *et al.*, 1996; ATKINSON *et al.*, 1998).

Não se encontrou correlação significativa do resultado da AUC desta escala com a medicação utilizada, indicando que possivelmente a medicação pouco ou nada interfere na evolução psicopatológica, nesta fase da doença.

5 .2. DEPRESSÃO

Durante o seguimento a média da subescala de depressão da escala HAD apresentou pouca variação, porém, com tendência a redução evidenciada através da AUC. No GEE não houve mudanças significativas nos tempos T1 – T5 em relação a T0

Observou-se correlação significativa do gênero e idade com os escores da subescala de depressão da escala HAD. O sexo feminino apresentou escores mais elevados para a depressão que o sexo masculino. Pacientes com maior a faixa etária apresentaram escores mais elevados que os de menor faixa etária. Estes dados vem de encontro ao referido na literatura para a população geral, visto que, a prevalência de transtorno depressivo ao longo da vida chega a ser de 10-25% para as mulheres e 5-12% para os homens (AKISKAL & BLAZER, 1999).

Houve associação significativa pelo o teste de Mann-Whitney entre a subescala de depressão da escala HAD e antecedentes de uso ou abuso de bebida alcóolica, ou seja, os pacientes com antecedentes de uso ou abuso de bebidas alcóolicas apresentaram escores maiores na subescala de depressão da escala HAD.

Não houve associação significativa entre a subescala depressão da escala HAD com a carga viral e/ ou células CD4 em nenhum dos casos.

Não se encontrou correlação significativa da área da subescala de depressão da escala HAD com o tipo de medicação utilizada.

Neste estudo, em nenhuma das avaliações realizadas através da subescala de depressão da escala HAD foram encontrados sintomas que caracterizavam depressão clínica por este método (BOTEGA *et al.*, 1995). Estes resultados também foram encontrados por vários outros autores (WILLIAMS *et al.*, 1991; RICCIO *et al.*, 1994; PUGH *et al.*, 1994; ATKINSON *et al.*, 1998).

Entretanto, a maioria dos estudos mostra prevalência elevada para depressão em pacientes infectados pelo HIV (CATALAN *et al.*, 1992; LYKESOS *et al.*, 1996; FERNADEZ *et al.*, 1997; JUDD *et al.*, 1997; CASTELLON *et al.*, 1998; WONTH *et al.*, 1998b). CHANDRA *et al.*, (1998) encontrou prevalência de 40%, sua amostra era constituída de 55% sintomáticos e a aplicação da escala HAD foi realizada cerca de 4 –6 semanas após a descoberta da soroconversão, podendo ter contribuído para possível superestimação nos escores.

5.3. COMENTÁRIOS SOBRE AS VARIÁVEIS PSICOPATOLÓGICAS

Na maioria dos estudos os achados de prevalência aumentada de depressão foram justificados como sendo possivelmente resultado da associação dos sintomas físicos próprios da doença, levando a superestimar o diagnóstico de depressão (CATALAN *et al.*, 1992; LYKESOS *et al.*, 1996; FERNADEZ *et al.*, 1997; JUDD *et al.*, 1997; CASTELLON *et al.*, 1998; WONTH *et al.*, 1998b).

Talvez a discordância entre os estudos mencionados e este, se deva ao fato de que, quando iniciou-se esta pesquisa, surgia nova fase para os portadores de HIV/aids, trazendo esperança e nova perspectiva de vida.

Outra possibilidade é que a maioria dos estudos foram realizados em pacientes que tinham antecedente de possível conflito de orientação sexual (homossexuais) e usuários de drogas injetáveis, podendo tais antecedentes estarem relacionados a transtorno psiquiátrico precedente ao início da infecção pelo HIV (PUGH *et al.*, 1994; GRANT & ATKINSON, 1995). Tal achado que confirmado parcialmente neste estudo pela correlação significativa entre a subescala de depressão da escala HAD e antecedentes de uso ou abuso de bebida alcóolica.

Outro fator que pode colaborar para esta divergência, seria a metodologia utilizada, pois a maioria dos autores (LYKETSOS *et al.*, 1996; JUDD *et al.*, 1997; FERNANDEZ *et al.*, 1997; CASTELLON *et al.*, 1998) fez uso de escala de avaliação que não excluíam os sintomas somáticos, que é um potencial confundidor na avaliação de transtorno do humor nestes pacientes.

CHANDRA *et al.*, (1998) que utilizou o mesmo instrumento usado neste estudo e obteve resultados discordante, realizou sua avaliação logo após a descoberta da soroconversão, podendo ter medido o luto pela descoberta da soropositividade como transtorno do humor. Os mesmos autores também encontraram correlação significativa entre o aumento dos escores de depressão e a presença de sintomas físicos e de antecedentes psiquiátricos.

Um dado curioso é a correlação significativa da área da subescala de ansiedade (HAD) com a área do CD4 e carga viral quando se usou o coeficiente de correlação de Spearman. Quanto maior a área de CD4 menor o escore de ansiedade. Por outro lado, quanto maior a área da carga viral maior é o escore de ansiedade. Quando se usou o GEE observou-se uma fraca correlação significativa entre a subescala de depressão (HAD) com os níveis de CD4. Esta relação entre a imunidade e o comportamento é vista como os fatores psicossociais (estresse e eventos de vida), influenciando o Sistema Nervoso Central (SNC), que por sua vez pode suprimir a atividade imunológica (FAWXY *et al.*, 1995).

6. PERFIL NEUROPSICOLÓGICO

6.1. MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

No seguimento os valores das médias do MEM se mantém com poucas variações. No GEE observou-se melhora significativa do desempenho nos tempos T4 e T5 em relação ao T0.

Quando se avalia o diagrama de dispersão da AUC notou-se que o grupo tende mais a uma divisão de comportamento, ou seja, metade do grupo apresentou melhora e a outra metade tende a piorar o desempenho neuropsicológico.

Houve correlação significativa da escolaridade com o MEM, ou seja, os pacientes com maior nível de escolaridade apresentaram melhor desempenho que os com menor escolaridade quando avaliado pelo GEE. Este dado esta em concordância com a literatura que ressalta que a especificidade deste teste cai de 82% para 63% em indivíduos com menos de 8 anos de escolaridade (ANTHONY *et al.*, 1982; BERTOLUCCI *et al.*, 1994).

O MEM não foi influenciado pelas variáveis gênero, idade e sintomáticos quando avaliado pelo o GEE.

Não houve correlação significativa entre o MEM e a carga viral e /ou células CD4 quando avaliado pelo o GEE e/ou AUC, nem tão pouco pelo coeficiente de correlação de Spearman. Neste estudo, o CD4 e carga viral não influenciaram o desempenho do MEM.

Durante o seguimento os pacientes se mantiveram sempre acima do ponto de corte preconizado para este teste, tendendo a melhorar o desempenho com evolução.

Não houve correlação significativa entre a AUC deste teste com a medicação utilizada.

6.2. FLUÊNCIA VERBAL

Durante o seguimento, observou-se que a média da Fluência Verbal vai melhorando a cada avaliação.

De acordo com o GEE os pacientes apresentaram melhora no desempenho de T1 – T5 em relação ao T0. Este dado é confirmado quando se avalia o diagrama de dispersão que apresenta AUC positiva para Fluência Verbal.

Houve correlação significativa da escolaridade com o teste de Fluência Verbal. Os pacientes com maior nível de escolaridade apresentaram melhor desempenho que os com menor escolaridade quando avaliado pelo GEE. Este dado esta em concordância com a literatura que refere leve interferência da escolaridade no desempenho do teste (SIVIERO, 1995).

Não houve correlação significativa entre a Fluência verbal e as variáveis gênero, idade e a classificação do CDC: sintomáticos quando avaliados pelo GEE.

Em nenhum método estatístico utilizado foi encontrado correlação significativa entre a Fluência Verbal e os níveis de células CD4 e carga viral.

Não houve correlação significativa entre a AUC deste teste com a medicação utilizada.

6.3. DÍGITO SÍMBOLO

No teste Dígitos Símbolo a média vai aumentando a cada avaliação. O GEE confirma a melhora significativa do desempenho nos tempos T1 – T5 em relação ao T0.

No diagrama de dispersão, de maneira semelhante ao MEM, o grupo tende a divisão de comportamento em relação a AUC. Uma parte do grupo apresenta melhora no desempenho. Porém, a outra parte apresenta piora com a evolução.

Houve associação significativa das variáveis idade e escolaridade sobre o teste Dígitos Símbolo. Os com maior nível de escolaridade e menor faixa etária apresentaram melhor desempenho do que os com menor nível de escolaridade e maior faixa etária.

Não houve influência das variáveis gênero e a classificação do CDC: sintomáticos sobre o desempenho deste teste

Os dados não mostram correlação significativa entre o teste Dígitos Símbolo e níveis de células CD4 e/ou carga viral.

Não houve correlação significativa entre a AUC deste teste com a medicação utilizada.

6.4. DÍGITO SPAN - ORDEM DIRETA E INVERSA

Como já foi notado em outros testes, aqui também a média da repetição de dígitos tende a aumentar tanto na ordem direta como na ordem inversa.

O GEE mostra melhora significativa no desempenho nos tempos T1 – T5 em relação ao T0. Dados confirmados pelo diagrama de dispersão quando se avaliou a ordem direta. Porém, quando se avaliou o teste na ordem inversa no diagrama de dispersão, notou-se que o grupo tende a divisão de comportamento em relação a AUC. Um grupo tende a melhorar o desempenho e o outro tende a piorá-lo ao longo do tempo.

Houve associação significativa da escolaridade com este teste. Quanto maior o nível de escolaridade melhor o desempenho no teste Dígitos Span.

Não houve influencia das variáveis gênero, idade e a classificação do CDC: sintomáticos sobre o desempenho do teste Dígitos Span.

Não houve correlação significativa entre o teste Dígitos Span e o número de células CD4 e carga viral, nem tão pouco entre a AUC deste teste com a medicação utilizada.

6.5. MEMÓRIA LÓGICA

As médias de Memória Lógica apresentaram valores mais elevados a cada avaliação. O GEE mostra a melhora do desempenho com a evolução nos tempos T1 – T5 em relação ao tempo basal T0.

Houve associação significativa da variável escolaridade com o teste de Memória Lógica. Os com maior o nível de escolaridade apresentaram melhor desempenho que os com menor nível de escolaridade.

Não houve influencia das variáveis gênero, idade e a classificação do CDC: sintomáticos sobre o teste Memória Lógica.

No GEE, verificou-se discreta tendência à correlação entre os níveis de células CD4 e o teste de Memória Lógica, ou seja, quanto maior a contagem de células CD4 melhor o desempenho neste teste.

Observou-se correlação fraca entre a AUC do teste de Memória Lógica e a medicação utilizada. Notou-se tendência a aumento dos escores para o grupo que fazia uso do AZT (zidovudina). No estudo de correlação de Spearman verificou-se correlação positiva levemente significativa entre o uso de AZT ou AZT + 3TC (lamivudina) e a melhora no desempenho do teste de Memória Lógica. No sentido oposto verificou-se correlação negativa, também levemente significativa, entre o uso de MK (indinavir) ou MK +3TC e o desempenho no teste da Memória Lógica. Há indícios que possivelmente o AZT pode ser superior aos outros antiretrovirais estudados na melhora da Memória Lógica.

6.6. “TRAIL MAKING TEST” (PARTE A E B)

Considerou-se neste teste o tempo que o paciente leva para terminar a tarefa. Assim, observou-se que média de tempo para completar a tarefa diminui a cada nova aplicação.

No GEE notou-se que ocorre melhora do desempenho nos tempos T1 – T5 em relação ao T0.

Entretanto, quando se considera o diagrama de dispersão da AUC no TMT parte A e B, observou-se que o grupo tende a divisão de comportamento, sendo que, uma parte do grupo tende a melhorar o desempenho e a outra parte tende a piorar o desempenho com a evolução.

Houve associação significativa das variáveis idade e escolaridade e o TMT parte A. Os com maior nível de escolaridade e menor faixa etária têm melhor desempenho no TMT parte A que os menor nível de escolaridade e maior faixa etária.

Houve associação significativa do gênero e escolaridade com o TMT parte B. Os pacientes do sexo feminino têm melhor desempenho que os paciente do sexo masculino. Os com maior nível de escolaridade apresentaram melhor desempenho que os com menor nível de escolaridade.

A classificação do CDC: sintomáticos, não influenciou o desempenho do TMT

Houve uma tendência a uma associação significativa entre as células CD4 e TMT parte B, vista no GEE. Quanto maior o nível de CD4 melhor o desempenho cognitivo no referido teste.

Não houve correlação significativa entre TMT e carga viral e medicação utilizada.

6.7. FIGURA COMPLEXA DE REY-OSTERRETH: CÓPIA E MEMÓRIA

As médias tendem a se manter constantes com evolução.

No diagrama de dispersão a Figura de Rey apresenta AUC praticamente constante, mostrando que não há alteração no desempenho com a evolução.

Houve correlação levemente significativa, através do coeficiente de correlação de Spearman, entre as áreas da Figura de Rey memória e a área das células CD4.

Não houve correlação significativa entre a AUC deste teste com a medicação utilizada.

6.8. COMENTÁRIOS SOBRE AS VARÁVEIS NEUROPSICOLÓGICAS

Nesta análise longitudinal, todos os testes neuropsicológicos refletiram uma melhora no desempenho cognitivo com a evolução, exceto a Figura de Rey

Não se encontrou explicação do porquê em alguns testes neuropsicológicos - MEM, Dígitos Span na ordem Direta e Inversa, Dígitos Símbolo, TMT parte B e Figura de Rey memória - a amostra se dividiu em dois grupos distintos (um em que houve melhora do desempenho e outro que piorou). Talvez isto reflita à influência do HIV no SNC com o tempo de doença, em pacientes que não apresentaram uma resposta adequada ao uso da medicação ou mesmo não adesão completa ao tratamento.

Talvez um dos motivos para a melhora no desempenho cognitivo apresentado pelos pacientes deste estudo esteja relacionado com o uso de medicação antiretroviral. Outros fatores que podem estar influenciando a melhora no desempenho cognitivo é o intervalo de seis meses entre as aplicações da bateria de testes e conseqüente ganho de experiência e aprendizado. Embora POUTIAINEN *et al* (1996) tenham relatado melhora no desempenho cognitivo em pacientes HIV positivo assintomáticos, cujas avaliações foram realizadas com intervalo de um ano.

Neste estudo a presença de sintomas não influenciou o desempenho neurocognitivo. Entretanto, muitos estudos (SIMPSON & TIGLIAT 1994; HINKING *et al.*., 1995; VILLA *et al.*, 1996) relatam diminuição no desempenho cognitivo entre os pacientes sintomáticos. BORNSTEIN *et al* (1993) em estudo com um ano de seguimento observou um declínio cognitivo em 29% dos pacientes com infecção pelo HIV mesmo em assintomáticos. Talvez as diferenças destes estudos e esta pesquisa se deva ao fato de que os pacientes encontravam-se apenas oligossintomáticos durante a aplicação do teste.

Vários outros estudos (SELNES *et al.*, 1995; POUTIAINEN *et al.*, 1996; DAMOS *et al.*, 1997 SACKTOR *et al.* 1999) mostraram uma tendência à melhora no desempenho cognitivo entre os pacientes com infecção pelo HIV com o tratamento, porém, sem aids.

Neste estudo todos os testes foram influenciados pelo o nível de escolaridade, quanto maior o nível de escolaridade melhor o desempenho neuropsicológico.

CONCHA *et al* (1997) descreve um piora discreta no desempenho cognitivo em poucos testes neuropsicológico, porém, atribui isto a outros fatores que não o HIV, como por exemplo: nível de escolaridade e uso ou abuso de bebidas alcóolicas e/ou drogas.

SELNES *et al* (1996) aventa a possibilidade que o declínio cognitivo encontrado em muitos estudos poderia ser devido a fatores outros que não a infecção pelo HIV, como por exemplo: fadiga crônica (MILLER *et al.*, 1991), distúrbio do sono (DARKO *et al.*, 1991) deficiência de vitaminas (KEWMAN *et al.*, 1991) ou outros fatores.

Apesar de alguns estudos (BORNSTEIN *et al.*, 1991; POUTIANEN *et al.*, 1996) correlacionarem o declínio do desempenho cognitivo com os níveis de células CD4, nesta pesquisa os resultados não são relevantes, observou-se apenas correlação levemente significativa entre a AUC das células CD4 e a Figura de Rey e correlação levemente significativa entre as células CD4 e o teste de Memória Lógica. Talvez isto se deva a homogeneidade da amostra do ponto de vista laboratorial determinados pelo critérios de inclusão deste estudo.

Outro fator pode está interferindo nos resultados das avaliações, uma vez que, os relatos da melhora do desempenho cognitivo começaram a surgir após as descobertas das primeiras medicações efetivas contra o HIV como a zidovudina (AZT), 1987 e posteriormente os inibidores de protease. Há estudos (SCHIMIT *et al.*, 1988; SIDTIS *et al.*, 1993) relatando que o uso do AZT produz melhora no funcionamento neurpsicológico. Um outro estudo conduzido por CHIESI & VELLA (1996) relata redução de 40% da demência pelo HIV após tratamento com o AZT.

No presente estudo encontrou-se melhora levemente significativa no desempenho no teste de Memória Lógica em pacientes que faziam uso do AZT ou AZT+3TC. Desta forma, os dados deste trabalho parece indicar que o AZT é possivelmente um agente antiretroviral que beneficia o tratamento e prevenção de quadros demenciais associados à aids.

SACKTOR *et al* (1999) sugerem que o uso da zidovudina associado ao inibidor de protease pode ter o efeito de prevenir ou reverter o comprometimento cognitivo associado ao HIV.



8. CONCLUSÕES

1. PSICOPATOLOGIA

Nesta pesquisa verificou-se redução nos escores de ansiedade e depressão com a evolução, que é melhor evidenciada nos pacientes que apresentaram escores mais elevados na primeira avaliação.

Houve associação significativa do gênero e idade sobre os escores de depressão. Pacientes do sexo feminino apresentaram escores maiores de depressão que os do sexo masculino. Os com maior faixa etária apresentaram escores maiores de depressão do que os com menor faixa etária.

Houve associação significativa entre os escores de depressão e o antecedente de uso ou abuso de bebida alcoólica, ou seja, pacientes com antecedentes de uso ou abuso de bebidas alcoólicas apresentaram escores mais elevados de depressão.

Não houve influência da classificação do CDC: sintomáticos e o tipo de medicação utilizada sobre os escores de ansiedade e depressão.

Pacientes com maior carga viral e menor contagem de células CD4 apresentaram uma tendência a níveis de ansiedade mais altos. Tal efeito não foi observado para a depressão.

2. NEUROPSICOLOGIA

Neste estudo a maioria dos pacientes apresentou melhora no desempenho cognitivo ao longo dos 36 meses de evolução.

O nível de escolaridade influenciou o desempenho em todos os testes neuropsicológicos. Quanto maior o nível de escolaridade melhor o desempenho.

A variável idade influenciou apenas os testes Dígitos Símbolo e TMT parte A. Os com menor faixa etária apresentaram melhor desempenho que os com maior faixa etária.

A variável gênero influenciou apenas o TMT parte B. Pacientes do sexo feminino apresentaram melhor desempenho que os do sexo masculino.

Para a maior parte dos testes neuropsicológicos empregados não houve influência do tipo de medicação utilizada sobre o desempenho neuropsicológico. Entretanto, parece haver uma tendência à aumento dos escores do teste de Memória Lógica para o grupo AZT (zidovudina) ou AZT + 3TC (lamivudina). O inverso observou-se no grupo MK (indinavir) e no MK + 3TC.

3. INFLUÊNCIA DOS LINFÓCITOS CD4 E DA CARGA VIRAL SOBRE O COMPORTAMENTO COGNITIVO

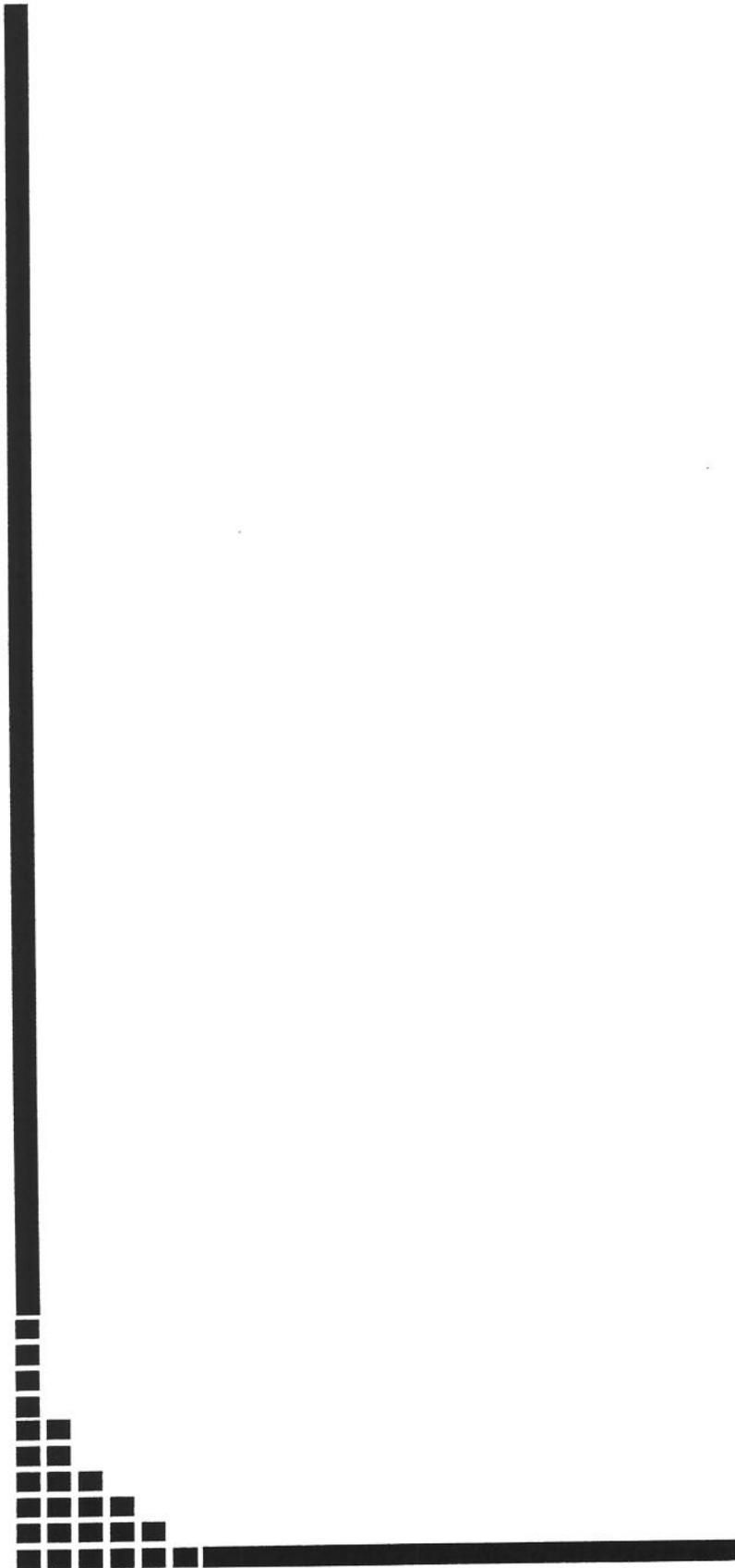
Os níveis de CD4 apresentaram uma tendência a influenciar o desempenho nos testes de Memória Lógica, TMT parte B e Figura de Rey. Quanto maior os níveis de CD4 melhor o desempenho nestes testes.

Não houve influencia da contagem de células CD4 sobre os testes: MEM, Fluência Verbal, Dígito Span- ordem direta e Inversa, Dígito Símbolo e TMT parte A

Não foi demonstrado através desta investigação nenhuma correlação significativa entre carga viral e desempenho cognitivo.

4. INFLUÊNCIA DA MEDICAÇÃO SOBRE O COMPORTAMENTO COGNITIVO

Parece haver indícios da influência do tratamento antiretroviral sobre a neuropsicologia, evidenciada no melhor desempenho no teste de Memória Lógica para o grupo que fazia uso de AZT ou AZT+3TC (zidovudina + lamivudina). Este estudo parece indicar que o AZT pode ser um agente antiretroviral importante no tratamento e prevenção de quadros demenciais associados a aids.



9. SUMMARY

A prospective study was done with psychopathological and neuropsychological clinical and laboratory evolutions in 150 patients infected by HIV. Among them were included patients with CD4 between 50 to 250. Among the 150 patients, which started the study, 88 finished the 6 evaluations, which are part of the longitudinal study. Each patient was evaluated by means of scale of Hospital Anxiety and Depression (HAD) and also submitted to neuropsychological tests: Mini-Mental Status Examination, Verbal Fluency test, Digit Symbol, Digit Span Forward and Backward, Wechsler Logical Memory (A+B/2), Trail Making test part A and B, Rey Complex Figure Copy and Recall test, with interval of 6 months between the evaluations. Besides this viral amount and lymphocyte counting CD4 were collected in the correspondent dates of test applications. HAD scores were always kept in low levels patients presented a significative improvement in cognitive performance. It wasn't observed influence of viral load and/or lymphocyte CD4 over the cognitive performance. This study allowed observing the influence that the infection of the HIV causes in the psychopathological and neuropsychological behavior. The results obtained show that psychological symptoms and neuropsychological performance can be influenced by antiretroviral treatment. The AZT had more useful influenced over Wechsler Logical Memory (A+B/2) than the another antiretrovirais, possibly indicating superior efficacy of that medication over neuropsychological evolution in aids.



***10. REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

- ABBOTT, M; KHOO, SH; WILKINS, EGL; *et al.*, (Adrenocortical deficiency common in late HIV. Scientific program and abstracts (PO-BO1-0907), In: **9th International Conference on AIDS**; Berlin, 1993.
- ABIKOFF, H., ALVIR, J., HONG, G, *et al* Logical Memory subtest of the Wechsler Memory Scale: Age and education norms and alternate-form reliability of two scoring systems. **Journal Clinical and Experimental Psychology**; **9**: 435-448, 1987.
- AKISKAL HS; - **Tratado de Psiquiatria** – Transtorno do Humor: Panorama; Porto Alegre 6° ed. Artes Médicas; 1999, 1175- 88.
- ANTHONY, JC; LE RESCHE L; NIAZ ,U; VON KORFF, MR; FOLTSTEIN, MF: Limits of the Mini-Mental State as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. **Psychol Med**, **12**: 397-408, 1982.
- ATKINSON JH, GRANT I, KENNEDY CJ, RICHMAN D, SPECTOR S.; McCUTCHAN A: Prevalence of psychiatric disorders among men infected with human immunodeficiency virus. **Arch Gen Psychiatry** **45**: 859-64, 1988
- ATKINSON JH, PATTERSON TL, CHANDLER JL, Predicting depression in HIV disorders, in New Research Program e Abstracts: In: **American Psychiatric Association 150th Annual Meeting**, Philadelphia, 1994.
- ARMITAGE SG: An analysis of certain psychological tests used for the evaluation of brain injury. Psychology Monographs, 60 (whole No. 277 1946 in LEZAC MD: **Neuropsychological Assessment** third edition, New York Oxford Oxford University press, 1995
- BACELLAR H, MUÑOZ A, MILER EN, Temporal Trends in the incidence of HIV-1 related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study: **Neurology** **44**: 1892 – 1900, 1994.
- BARTLETT J. G., **Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV**, Editorial LTda , 3ª ed, 267-279, 1996.

- BEACH, RS; MANTERO-ATIENZA, E; SHOR-POSNER, G; Specific nutrient Abnormalities in asymptomatic HIV-1 infection. **AIDS**, 6:701-8, 1992.
- BECH, P, **Acta Psychiatrica Scandinavica- (Supplementum) 372**, 1993,vol 87.
- BERTOLUCCI PHF, BRUCKI SMD, CAMPACCI SR, JULIANO Y : O Mini-Exame do Estado Mental – Impacto da Escolaridade. **ArqNeuropsiquiatr** 52: (1): 1-7, 1994.
- BLAZER II D; **Tratado de Psiquiatria** –Transtorno do Humor: Epidemiologia; 6º edição, Porto alegre, artes médicas, 1999, p 1188-1199
- BORNSTEIN, RA; NASALLAH, HÁ; PACE, MF: Rate of CD4 decline and Neuropsychological performance in HIV infection. **Arch Neurol**. 48: 704 –7.1991.
- BORNSTEIN, RA; NASALLAH HA; PARA, MF; Change in Neuropsychological performance in asymptomatic HIV infection. **AIDS**, 7: 1607 –11, 1993.
- BORNSTEIN, RA; PACE, P; ROSENBERGER, P; NASALLAH HA, PARA MF; WHITACRE, CC; WHITACRE, CC; FASS, RJ: Depression and Neuropsychological performance in symptomatic and asymptomatic HIV infection. **AIDS**; 7: 519-524, 1993.
- BOTEGA, N.; BIO, MR. ; ZOMIGNANI, MA ; GARCIA, C. PEREIRA W: Transtorno do Humor em enfermagem de clínica médica e validação de escla de medida (HAD) de ansiedade e depressão **Saude Pública**, 29 (5):355-63, 1995.
- BREW, B; PEMBERTON, L; CUNNINGHAM, P; Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlax with AIDS demencia stage. **J Infect Dis** 175: 963-6, 1997.
- BREW, B; TINDALL, B: Neurological manifestations of primary human immunodeficiency virus-1 infection. In **Berger J, Levy R eds. AIDS and the nervous system**. 2nd ed. Philadelphia : Lippicott-Raven, 517-526, 1997.
- BREW, BJ; BHALLA, RB; PAUL, M: *et al* Cerebrospinal fluid neopterin in human immunodeficiency virus type 1 infection. **Ann Neurol** 28: 556-560, 1990.

- BREW BJ, BHALLA RB, PAUL M: *et al* Cerebrospinal fluid β 2-microglobulin in patients with AIDS dementia complex: an expanded series including response zidovudine treatment. **AIDS**, 6: 461-465, 1992.
- BREW, BJ; PAUL, MO; NAKAJIMA, G: Cerebrospinal fluid HIV-1 p24 antigen and culture: sensitivity and specificity for AIDS-dementia complex. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 57: 784-789, 1994.
- BRODT HR, KAMPS BS, GUTE P; Changing incidence of AIDS – defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. **AIDS** 11: 1731 –1738, 1997.
- BROWN, GR; RUNDELL, JR; MCMANIS, SE: Prevalence of psychiatric disorders in early stage of HIV infection. **Psychosom Med** 54: 588-601, 1992.
- BUHRICH N, COOPER DA, Requests for psychiatric consultation concerning 22 patients with AIDS and ARC. **Aust N Z J Psychiatry**, 21: 346-353, 1987.
- CASTELLON, AS; HINKIN, CH; WOOD, S; KATHRYN, T. YARENA, BA: Spathy, Depression, and Cognitive Performance in HIV Infection. **Journal of Neuropsychiatry**, number 3; vol. 10, Summer ; 320- 329, 1998.
- CASTILHO, E.A & CHEQUER, P; **A epidemia da AIDS no Brasil**: situações e tendências. Simpósio satélite. Ministério da Saúde, 9-11, 1997.
- CATALAN, J; KLIMES, I; BOND, A; DAY, A, GALLWAY, J; GARROD, A:: The psychosocial impact of HIV infection in men with haemophilia: a control investigation and factors associated with psychiatric morbidity. **Journal of psychosomatic Research** 36: 409-416, 1992b
- CHANDRA PS; RAVI, V; DESAI, A; SUBBAKRISHNA, DK: Anxiety and Depression HIV- infected Herosexuals a report from india. **Journal of Psychosomatic Research**, N °5, vol 45: 401 – 409, 1998.
- CHIESI, A; VELLA , S; Epidemiology of AIDS dementia complex in Europe. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**, 11: 39-44, 1996.

- CHONG WK, SWEENEY B, WILKINSON ID: Proton Spectroscopy of the brain in HIV infection: Correlation with clinical, immunologic, and MR imaging findings. **Radiology** **188**: 119-124, 1993.
- CHUANG, HT; DEVINS, GM; HUNSLEY, J, *et al*: Psychosocial distress and well-being among gay and bisexual men with human immunodeficiency virus infection. **Am J Psychiatry**, **146**:876-880, 1989.
- CLAVEL F, GUETARD D, BRUM-VEZINET FB, *et al.*: Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. **Science**, **233**:343–347, 1986.
- CLAVEL F, MANSINHO K, CHAMARET S, *et al.*, Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa. **N. Engl. J Med**, **316** (19); 1180-1185, 1987.
- CONCHA M, SELNES A, VLAHOV D, NANCE-SPROSON, UPDIKE M, ROYYAL W, PALENICEK J, McARTHUR J: Comparison of Neuropsychological Performance Between AIDS – Free injecting Drug Users and Homosexual Men. **Neuroepidemiology**, **16**: 78–85, 1997.
- CONNOLLY S, MANJI H, MCALLISTER RH, *et al*. Long-latency event-related potentials in asymptomatic human immunodeficiency virus type 1 infection. **Ann Neurol**, **35**: 189-196, 1994.
- CONNOLLY S, MANJI H, MCALLISTER RH, *et al*. Neurophysiological assessment of peripheral nerve and spinal cord function in asymptomatic HIV-1 infection: results from the UCMSM/Medical Research Council neurology cohort. **J Neurol**, **242**: 406-414, 1995.
- CONOVER, W. J. Cytopathic Retroviruse (HTLVIII) From patients with AIDS and at risk for AIDS. **Practical Nonparametric Statistics**. New York: John Wiley & Sons, 1971.
- CORANE ED; GROSSMAN H; LYNESS JM – **Tratado de Psiquiatria** -Delirium, Demência, Transtorno Amnésicos e outros Transtornos Cognitivos e Mentais devido a uma condição médica geral; 6º edição, Artes Médicas; 763–789; 1999.

- DAMASSENIO B. P. & COUDRY M. I. H., **Temas em Neuropsicologia e Neurolingüística**, vol. 4. p 43-49; 50-52; 87-90. SBNp,1995.
- DAMOS DL , JOHN R. S, PARKER ES, LEVINE AM, Cognitive Function in Asymptomatic HIV Infection. **Arch Neurol**. vol. 54 : 179 –185, Feb , 1997.
- DARKO DF, *et al.*, Fatigue, sleep disturbance, disability, and indices of progression of HIV infection. **Am J Psychiatry**, 149: 514 – 520, 1995.
- DILLEY JW, FORSTEIN M: Psychosocial aspects of the human immunodeficiency virus (HIV) epidemic, in **American Psychiatric Press Review of Psychiatry**, vol 9. Edited by tasman A, Goldfinger SM, Kaufmann CA. Washington, DC, American Psychiatric Press, pp 631-655, 1990.
- DILLEY JW, OCHITILL HN, PERL M, *et al.*, Findings in psychiatric consultations with patients with acquired immune deficiency syndrome. **Am J Psychiatry**, 142: 82-86, 1985.
- DREBING CE, VAN GORP WG, HINKIN C, MILLER EN, SATZ P, KIM DS, HOLSON S, AND D'ELIA LF: Confounding factors in the measurement of depression in HIV. **Journal of Personality Assessment**,; 62: 68-83. Editora Santos, 1994.
- ESSEX M. & KANKI P. J.: The origin of the AIDS virus. **Scientific American**, 259 (4)- 64,1 1988.
- EVANS D. L, PERKINS D. O.: The clinical psychiatry of AIDS. **Curr Opin Psychiatry**; 3:96-102, 1990.
- EVERAL IP, CHONG WK, WILKINSON ID, *et al.* Correlation of MRI and neuropathology in AIDS. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 62: 92-95, 1997.
- FAWZY I FAWZY, MD - Comportamento e Imunidade in Kaplan & Sadok, **Tratado de Psiquiatria**, 6ª edição vol 2; 1682 – 1683., Porto Alegre, 1999.
- FERNANDEZ, DM GÓMEZ MA, VELAZQUEZ M, MINIÑO AND HUNTER R: Psychological and Behavioral Issues of a Cohort of Puerto Rican HIV/ Aids Patients; **Cellular and Molecular Biology**, 43 (7), 1115 –1122, 1997.

- FOLSTEIN SE, ABBOT MH, CHASE GA, *et al.*, The association of affective disorder with huntington's disease in case series and in families. **Psychol Med** **13**: 537-542, 1983.
- FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN S. E. & MACHUGH, P. R.; Mini-mental state; A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, **12**: 189-198, 1975.
- FORTES AJR: **Alcoolismo – Diagnóstico e Tratamento**; Alburqueque FJR; Cordo W N; Ed. Sarvier; 1991.
- FYER AJ; MANNUZZA S; COPLAN JD; **Tratado de Psiquiatria – Transtorno de Pânico e Agorafobia**, 6ª edição, Artes Médicas, Poto Alegre;; 1300; 1999.
- GALLO R. C., SALAHUDDIN S. Z., POPOVIC M. *et al.*: Frequent Detection and Isolation of Cytopathic Retroviruse (HTLVIII) From patients with AIDS and at risk for AIDS. **Science**, **224**: 500-3, 1984.
- GAZZARD B, MOYLE G. 1998 revision to the British HIV association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. **Lancet** **352**: 314-316, 1998.
- GILQUIN J, PIKETTY C, THOMAS V, *et al.* Rapid decay of HIV RNA in the cerebrospinal fluid during antiretroviral combination therapy. **AIDS**, **11** (13): 1655-1660, 1997.
- GOOGLASS, H: Disorders of naming following brain injury. **American Scientist**, **68**, 647-655, 1980.
- GRANT I, & ATAKINSON J.H, Aspectos Psiquiátrico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, in: **Tratado de Psiquiatria**, Harold I. Kaplan e Benjamin J. Sadok, sexta edição , vol 2, pg 1773-1812, Porto Alegre, 1995.
- GRINSPON S, BILEZIKIAN J: AIDS and the endocrine system. **N Engl J Med**, **327**: 1360-1365, 1992.
- GUERRA MAT., VERAS MASM, RIBEIRO AF., **Doenças Infecciosas e Parasitárias –** Veronesi R. e Focaccia R., Editora Guanabara, pg 88-99; 1997.

- HAND, D. & CROWDER, M. *Practical Longitudinal Data Analysis*. London Chapman & Hall. 1996
- HARRISON, MJ; MCARTHUR, JC: HIV associated dementia complex In: Harrison MJ, mcarthur JC, editors. *AIDS and neurology* London: **Churchill livingstone** 31-34, 1995
- HASELTINE W. A. & WONG-STALL F.: The Molecular Biology of the AIDS virus. **Scientific American**, **259** (4): 52-62, 1988
- HAYS RB, TURNER H, COATES TJ : Social suport, AIDS-related symptoms, and depression among gay men. **J consult Clin psychol**, **60**:463- 469, 1992.
- HAYS RB, MSKUSICK L, POLLACK L, *et al.*, Disclosing HIV sero psitivity to significant others. **AIDS**, **7**:425-469., 1993.
- HEALTON PK, GRANT I, BUTTERS N, *et al.*, (1995)The HNRC 500 – Neuropsychology of HIV infection at different disease stages . **J Internaational Neuropsychological Society**, **1**: 231-251, 1995.
- HESTAD K, AUKRUST P, ELLERTSEN B, *et al.* Neuropsychological deficit in HIV-I serpositive and seronegative intravenous drugs users. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, **15**, 732-742, 1993.
- HINKIN C. PHD, GORP W. G. PHD *et al*; Aspectos neuropsicologicos e neuropsiquiátricos da infecção pelo HIV em adultos, in: **Trarado de Psiquiatria**, 6ª. edição Vol 2, 1800-1811; Porto Alegre, Artmed. 1999.
- HINTZ S, KUCK J, PETERKIN JJ, *et al.*,: Depression in the context of human immunodeficiency virus infection: implication for treatment. **J Clin psychiatric**, **51**: 497-501. 1990.
- HOOVER DR, SAAH A, BACELLAR H, *et al.*, The progression of untreated HIV-1 infection prior to AIDS. **Am J Public Health**; **82**:1538-1541, 1992.

- HUMINER °, ROSENFELT JB., PITLIK SD., Aids in the pre-aids era. **Rev Infect Dis** 9:1102 –1108, 1987.
- JACQUELYN SUMMERS M. S. W. *et al*: **The Journal of Nervous and Mental Disease**, 183 (6); 384-389, 1995.
- JAFFE JH; **Tratado de Psiquiatria – Transtorno Relacionado a Substâncias**; 6º edição, Artes Médicas; 815-826; 1999.
- JANSSEN RS, SAYKIN AJ, CANNON L, *et al*. Neurological and neuropsychological manifestations of HIV-1 infection: Association with AIDS-related complex but not asymptomatic HIV-1 infection. **Ann Neurol** 26: 592-600, 1989.
- JOSEPH JG, ESHLEMANN S, LACKNER J, *et al.*, Psychological functioning across the course of HIV-1 illness and AIDS diagnosis: a 6 year longitudinal study. Scientific program and abstracts (PO-D20-4009), **9th International Conference on AIDS**, Berlin, Germany, June 1993.
- JUDD F., MIJCH A., McCAUSLAND J, COCKRAM: Depressive sintoms in patients with HIV infection: a further exploration: **Australian and Zealand Journal of Psychiatry**; 31: 862 – 8, 1997
- KARNO M; NOPRQUIST GS; **Tratado de Psiquiatria – Esquizofrenia**: 6º edição, Artes Médicas, Porto Alegre; 972 –5; 1999.
- KERMANI EJ, BAROD JC *et al.*, New psychopathologic findigs in AIDS: Caso report. **J. clin Psychiatry**; 46:240-241, 1985.
- KEWMAN DG, *et al.*, Cgnitive impairment in musculoskeletal pain patients. **Int J. Psychiatry med**, 21: 253 –262, 1991.
- KOSTEN T:Treatment of substance abusing AIDS patients: **psychofarmacology and Reasarch Directions**, National Institute of Mental Health, April 27-28 Wasshington, DC., 1993.

- LACAZ C. S. et al., **AIDS / SIDA**; Ed. Sarvier, 160-4, 1990
- LEVY R. M., BREDESEN D. E., ROSENBLUM L.: Neurological Manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of literature. **J Neurosurg**, **62**:475-495, 1985.
- LEZAK, MD: **Neuropsychological Assessment** 3^A. edição, Oxford University Press p 429-497, 1995
- LIANG, K. Y. & ZEGER, S. L., Longitudinal data analysis using generalized linear models. **Biometrika** **73**: 13-22, 1986.
- LYKETSOS CG, HOOVER DR, GUCCIONE M, DEW MA, WESCH J, BING EG, TREISMAN GJ: Depressive symptoms as predictors of medical outcomes in HIV infection. **JAMA** **270**:2563-2567, 1993^{*}
- LYKETSOS CG. MD, HOOVER DR, GUCCIONE M, DEW MA, WESCH JE, BING EG, TREISMAN GJ: Changes in Depressive Symptoms as AIDS Develops: **Am J Psychiatry**; **153**: 1430-7, 1996.
- MAJ M, SATZ P, JANSSEN R, *et al.*: WHO Neuropsychiatric AIDS Study, Cross-sectional Phase I study design and psychiatric findings. **Arch Gen Psychiatry** **51**: 51-61, 1994b.
- MANN J. M., CHIN J., PIOT P. & QUINN T: The International Epidemiology of AIDS, **Science American**, 259-82, 1988.
- MANN JM, the global picture of Aids; **J Acquir Defic Syndr** **1** (3): 201-216, 1988.
- MARDER K, LIU X, STERN Y, et al. Neurologic signs and symptoms in a cohort of homosexual men followed for 4.5 years. **Neurology** **45**: 261 - 267, 1995.
- MARKOWITZ JC MD, PERRY S W MD, IN: YUDOFKY S. C. E HALES E. R., **Compêdio de Neuropsiquiatria: Efeitos do vírus da imunodeficiência humana sobre o sistema nervoso central**, 91-105; Porto Alegre, Artes Médicas, 1996.

- MARKS G, RICHARDSON JL, MALDONADO N: Self-disclosure of HIV infection to sexual partners. **Am J Public Health** **81**:1321-2, 1991.
- MARKS G, RICHARDSON JL, MALDONADO N: Self-disclosure of HIV infection to sexual partners. **Am J Public Health**; **81**:1321-1322, 1991.
- MAROTTA R, PERRY S: Early neuropsychological dysfunction caused by the human immunodeficiency virus. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, **1**:225-235, 1989.
- MARSHALL DW, BREY RL, CAHILL WT, *et al.* Spectrum of cerebrospinal fluid findings in various stages of human immunodeficiency virus infection. **Arch Neurol** **45**: 954 - 8, 1988.
- MASCI J. R., :Outpatient Management of HIV Infection, Mosby 2-5, 1996.
- MCALLISTER RH, HERNS MV, HARRISON MJG, *et al.* Neurological and neuropsychological performance in HIV seropositive men without symptoms. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, **55**: 143-148, 1992.
- MCARTHUR JC, HARRISON MJG. Cerebral infections in AIDS: Mycobacterial and other bacterial infections. **Infect Med** **14** (2): 162-168, 1997.
- MCARTHUR JC, HARRISON MJG. Cerebral Infections in AIDS: Neurosyphilis. **Infect Med** **14**(1): 60, 65-74, 1997.
- MCARTHUR JC, MCCLERNON DR, CRONIN MF, *et al.* Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. **Ann Neurol** **42**: 689-698, 1997.
- MCARTHUR JC, MILLER EN, SELNES AO *et al.*, Effects of longterm zidovudine use on neuropsychological performance in the Multicenter AIDS Cohort Study. **International Conference on AIDS** **6**: 97. Abstract., 1990
- MCARTHUR JC, NANCE-SPROSON TE, GRIFFIN DE, *et al.* The diagnostic utility of elevation in cerebrospinal fluid β 2-microglobulin in HIV-1 dementia. **Neurology** **42**: 1707-1712, 1992.

- MCARTHUR JC: Neurologic diseases associated with HIV-1 infection. **Curr Opin Infect Dis** 8: 74-84, 1995.
- McARTHUR JC, COHEN BA, SELNES AO, *et al.* Low prevalence of neurological and neuropsychological abnormalities in other wise healthy HIV-1 infected individuals: results from the multicenter AIDS Cohort Study. **Ann Neurol** 26: 601-611, 1989.
- MILLER EN, SELNES AO, *et al.*, Cognitive abnormalities as a function of HIV –1 clinical status and use of azidothymine (AZT): The Multicenter AIDS AIDS Cohort Study (MACS). **International Conference on AIDS** 5: 462 Abstract. 1989.
- MONNO L, DI STEFANO M, ZIMATORE G B, *et al.* Measurement of viral sequences in cerebrospinal fluid of AIDS patients with cerebral white-matter lesions using polymerase chain reaction. **AIDS** 12: 581-590, 1998.
- NADLER J., **Doenças Infecciosas e parasitárias**, Ricardo Veronesi, pg 83, 1997.
- NAVIA B. A., JORDAN B. D., PRICE R. W: The AIDS dementia Complex, 1: clinical feature **Ann Neurol** 19: 517-524, 1986.
- NAVIA B. A., PRICE R. W: The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as the presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. **Arch Neurol** 44: 65-69, 1987.
- NEWCORN JH; STRAIN J; **Tratado de Psiquiatria – Transtorno de Ajustamento**; 1535; 1999.
- NICHOLS SE: Psychosocial reactions of persons with the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann Intern Med** 103: 765-767, 1985.
- NITRINI R. E BACHESCHI L. A: **A Neurologia Que Todo Médico Deve Saber**, Liv. Editora Santos 51-54, 1995.
- NITRINI R, LEFEVRE BH, MATHIAS SC, CARAMELLI P, CARRILHO PE, SUAIAAN, MASSADE, TAKIGUTI C, SILVA IO, PORTO CS, MAGILA MC, SCAFF M: Testes Neuropsicológicos de aplicação simples para o Diagnóstico de Demência, **Arq Neuropsiquiatr** 52 (4) 457-65, 1994

- NORMAN SE, CHEDIAK AD, KIEL M, *et al.*, Sleepdisturbances in HIV infection Homosexual men **AIDS 4:775-81**,1990.
- NORRMAN SE, RESNICK L, COHN MA *et al*: Sleep disturbances in HIV-seropositive patients. **JAMA 260: 922-923**, 1998.
- NUWER MR, MILLER EN, VISSCHER BR, *et al.* Asymptomatic HIV infection does not cause Eeg abnormalities: Results from multicenter AIDS cohort study (MACS). **Neurology 42: 1214 - 1219**, 1992
- NZILLAMBI N., DECOCK KM., FORTHAL D., *et al.*, the prevalence of infection with human immunodeficiency virus over a 10 year period in rural zaire N. **England J Med 318(s): 276-279**, 1988.
- O'DOWD MA BIDERMAN DJ, MCKEGNEY FP: Incidence of suicidality in AIDS and HIV-positive patients attending a psychiatry outpatient program. **Psychosomatics 34:33-40**, 1993.
- PAPP LA; GORMAN JM; **Tratado de Psiquiatria – Transtorno de Ansiedade Generalizado**, 6º ed, Artes Médicas, Poto Alegre; 1347; 1999.
- PERKINS DO, STERN RA, GOLDEN RN, *et al.*, Mood disorders in HIV infection: prevalence and risk factors in a nonpicenter of the AIDS epidemic. **Am J Psychiatry 151:233-236**, 1994.
- PERRY S, FISHMAN B, JACOBSBERG L, *et al.*: Effectiveness of psychoeducational interventions in reducing emotional distress after human immunodeficiency virus antibody testing. **Arch Gen Psychiatry 48:143-147**, 1991.
- PERRY S, JACOBSBERG R: Suicidal ideation and HIV testing, **JAMA 263:679-682**, 1990.
- PERRY S. W., MARKWITZ J: Organic mental disorders, in **The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry**. Edited by Talbott J. A., Hales RE, Yudofsky S., American Psychiatric Press, 279-231, 1988.

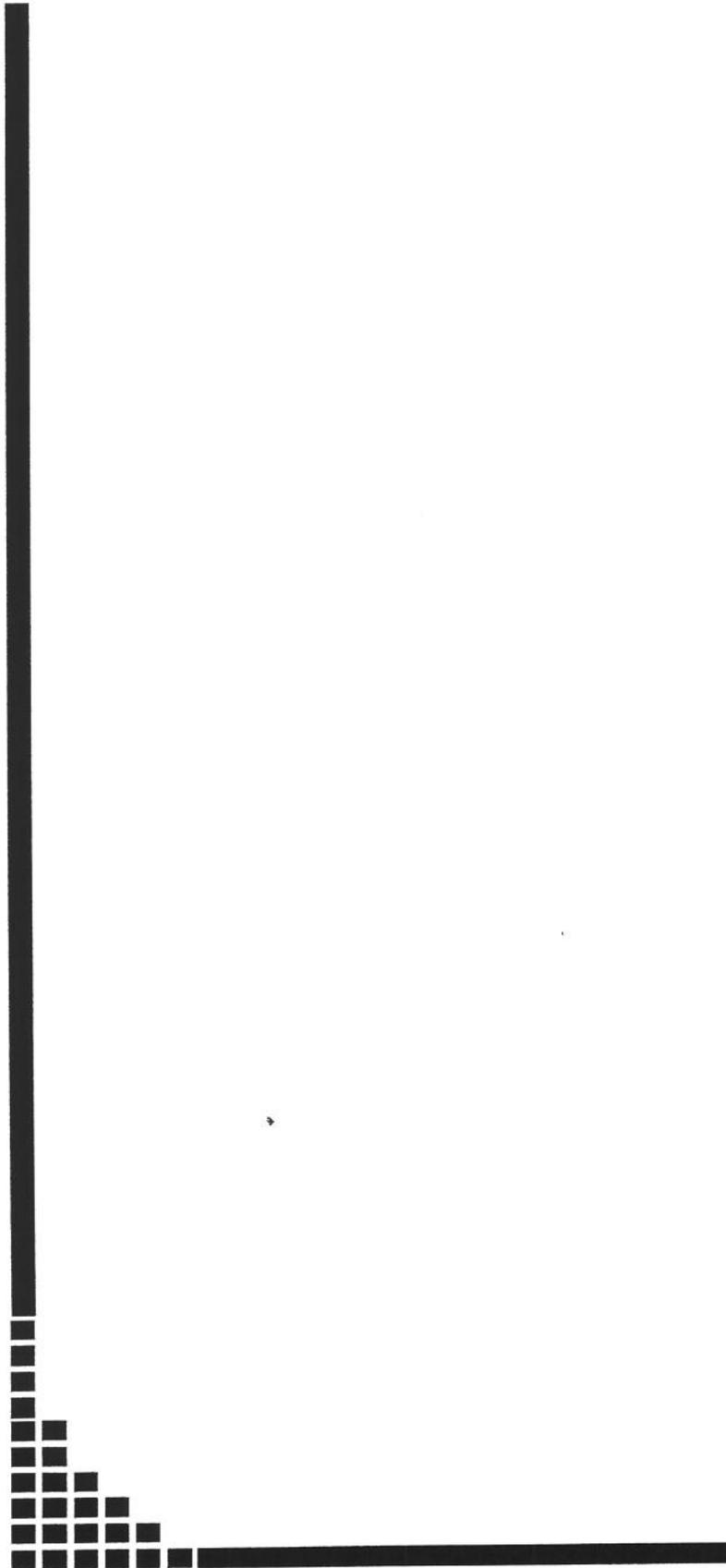
- PERRY SW, TROSS S: Psychiatric problems of AIDS inpatients at the New York Hospital; a preliminary report. **Public Health rep 99**: 200-205, 1984.
- PERRY SW: Organic Mental disorders cause of by HIV: update on early diagnosis and treatment, **Am J Psychiatry 147**: 646, 1990.
- PORGIES P, DE GANS J, LANGE JM, *et al.* Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment [published erratum appears in **BJM 4**: 299 (6708): 1141] **BJM 299**: 819-821, 1989
- POUTIAINEN E, ELOVAARA I, RAININKO R, VILKKI J, LÄHDEVIRTA J, LIVANAINEN M, Cognitive decline in patients with symptomatic HIV-1 infection. No decline in asymptomatic infection. **Acta Neurol Scand 93**: 421-427, 1996.
- PRENZLAUER SL, BOGDONOFF L, TIAMSON MLA, *et al.*: Sleep and HIV illness. Scientific program and abstracts (PO-B16-1752), **9th International Conference on AIDS**, Berlin, Germany, June 1993.
- PRICE R. W., BREW B. J: The AIDS dementia complex. **J Infect Dis 158**:1079-1083, 1988.
- PUGH K., RICCIO M., JADRESIC D, BURGESS AP, BALDEWEG T, CATALANJ, LOVETT E, HAWKINS DA, GRUZELIER J, THOMPSON C: A longitudinal study of the neuropsychiatric consequences of HIV-1 infection in gay men. II Psychological and health status at baseline and at 12-month follow-up: **Psychological Medicine, 24**, 897-904, 1994.
- RACHID & SCHECHTER – **Manual de HIV/AIDS**, 2ª edição, Editora Revinter, Rio de Janeiro-RJ, 138-145, 1997.
- RADLOFF LS: The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. **Applied Psychological Measurement 1**:385-401, 1977.
- RAMOS S. P., E BERTOLOTE J. M: **Alcoolismo Hoje**, 70, 3ª edição, editora Artes Médicas, Porto Alegre, 1997.

- REIVANG I, FROLAND S S, SKRIPELAND V: Prevalence of neuropsychological deficit in HIV infection. Incipient signs of AIDS dementia complex in patients with AIDS. *Acta Neurol Scand* **83**: 289-293, 1991.
- RICHARD, T; DAVEY, JR; RONALD, H; GOLDSCHMITDT, MD; MERIE, A; SANDE, MD: terapia anti-HIV em 1996, *Manual de terapia da aids*, 1996, 54 -74
- ROYAL W, SELNES A, CONCHA M, *et al.* Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) p24 antigen levels in HIV-1-related dementia. *Ann Neurol* **36**: 32- 39, 1994.
- RUBINSTEIN ML., AND SELWYN P. : High Prevalence of Insomnia in na Outpatient Population With HIV Infection: *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* **19**: 260-265, 1998.
- SACKTOR,N.C, LYLES RH, SKOLASKY BA, ANDERSON DE, McARTHUR JC, McFARLANE G, SELNES AO, BECKER JT, COHEN B, WESCH J, MILLER EN: Combination antiretroviral therapy improves psychomotor espeed performance in HIV seropositive Homossexual men. *Neurology*, **52**:(8) : 1640 –1647, May 12, 1999.
- SANECKI K., WAY PO., BERNSTEIN R., A *AIDS no Mundo*, org Mann J., Tarontola o JM., e Netter TW., ABIA IMS-UERJ. , 1993.
- SCHMITT FA, BIGLEY JW, MCKINNIS R, *et al.* And AZT Collaborative working group. Neuropsychological autocomo of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and related complex. *N England J Med* **319**: 1573-1578, 1998.
- SCIOLLA A, PATTERSON T, ATKINSON J, *et al.*, Psychosocial chracteristics of grief in HIV-infected men. Scientific program and abstracts, **8th International Conference on AIDS**, Amsterdam, The Netherlands, July 1992.
- SEABRA, MLV; CONCILIO, GV; VILLARES, JP. Amaliacãoa do teste Minimento state em voluntarios e em pacintes brasileiros *Revista ABP - Apal*, **12**:1-7, 1990.

- SELNES AO, GALAI N, BACELLAR H, MILLER EN, BECKER JT, WESCH J, VAN GORP A, McARTHUR JC: Cognitive Performance After Progression to AIDS: A longitudinal study from the Multicenter AIDS Cohort Study; *Neurology*, **45**: 267-275, February, 1995.
- SELNES OA, MILLER E, MCARTHUR J, *et al* and the Multicenter AIDS cohort Study. HIV-1 infection: No evidence of cognitive decline during the asymptomatic stages. *Neurology* **40**: 204-208, 1990.
- SELNES AO, McARTHUR JC, GORDON B, MILLER EN, McSRTHUR JH, SAAN A: Parttener cognitive decline in incident HIV dementia: longitudinal observations from the muticenter AIDS Cohrt Study. *Neurology* **41**: (Suppl) 252 Abstrat., 1991
- SELNES AO, JACOBSON L, MACHADO AM, *et al* Normative dada for a brief neuropsychological screening battery. *Percept Mot Skills* **73**: 539-550, 1991
- SIDTIS JJ, GATSONIS C, PRICE RW, *et al.*, Zidovudine treatment of the AIDS dementia Complex: results a placebo – controlled trial *Ann Neurol*, **33**: 343 – 349, 1993.
- SIEGEL, SIDNEY: **Estatística Não-Paramétrica para as Ciências do Comportamento**. São Paulo: Mc Graw Hill, 1975.
- SIMPSON, D. M. E TAGLIATI M: *Annals of Internal Medicine*, **121**: 10; 769-85, 1994.
- SMITH J, CRAIB KJB, WALES PW: Mood elevation / irritability in patients with AIDS dementia complex. Scientfic progam and abstracts, **4th International Conference, Neuroscience of HIV infection**, Amsterdam, The Netherands, July 1992.
- SPREEN O E STRAUSS: **Compendium of Neuropsychological Tests**, 117-205, 1991.
- STARKSTEIN SE, ROBINSON RG: **Depression and Parkinson's disease , in Aging and Clinical Practice: Depression and Co-existing Disease**. Edited by Robinson RG, Rabins PV. New York, Igaku-Shoin, pp33-59, 1989.

- STOUT JC, SALMON DP, BUTTEKS N, TAYLOR M, PEAVY G, HEINDEL WC, DELIS C, RYAN L, ATKINSON JH, CHANDLER JL, GRANT I: Decline in working memory associated with HIV infection, **Psychological Medicine** **25**: 1221 – 1232, 1995.
- SÜTTMANN U, SELBERG O, *et al.*, Nitrogen balance in HIV-infection patients during total parenteral nutrition. Scientific program and abstracts (ws-B34-4), **9th international Conference on AIDS**, June, Berlin, Germany, 1993.
- SÜTTMANN U, SELBERG O, MELZER A, *et al.*, Nitrogen Selenes O. A. et al., Cognitive Performance After Progression to AIDS: A study from the Multicenter AIDS Cohort Study; **Neurology**, **45**: 267-275, February, 1995.
- SZWARCWALD CL; BASTOS FI; ANDRADE LT; CASTILHO EY – Epidemia de Aids no Brasil, **Situações e tendências**, Ministério da saúde; 27- 44; 1997.
- TREISMAN, G.. PHD, FISHMAN M, LYKETSOS K: **Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV**: Saúde Mental, ed. três, pp 267-346, Universidade Johns Hopkins, Editorial Ltda, 1996.
- UNAIDS: AIDS epidemic update- december 2001: **Published jointly by UNAIDS and the word Health Organization**
http://www.unaids.org/epidemic_update/report_dec01/index.html
- VILLA G. , SOLIDA A . *et al.*: Cognitive Impairment in Asymptomatic Stages of HIV Infection: **Neurology**; **36**: 125 – 133, 1996.
- WELSH KA; BUTTERS, N.; MOHS , RC: BEEKLY D.; EDLAND, S; FILLENBAUM , G. AND HEYMAN A The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer “s (CERAD). Part. V A normative study of the neuropsychological battery . April **Neurology** **44**: 609-14, 1994.
- WHITE DA, HEALTON RK, MONSCH AU. And the HNRC group: Neuropsychological studies of asymptomatic human immunodeficiency virus - type-1 infected individuals. **J international Neuropsychological Society**, **1**: 304 –315, 1995.

- WILEY CA, ACHIM CL, SCHRIER RD, *et al.* Relationship of cerebrospinal fluid immune activation associated factors to HIV encephalitis. **AIDS 6**: 1299-1307, 1992.
- WILLIAMS JBW, RABIKIN JG, REMIEN RH, GORMAN J. & EHRHARDT A: Multidisciplinary baseline assessment of homosexual men with and without human immunodeficiency virus infection. **Arch Gen Psychiatry**; **48**:124-130, 1991.
- WILLIAMS RL; KARACAN I; MOORE CA *et al.*, **Tratado de Psiquiatria – Transtorno do Sono**; 6ª edição, Artes Médicas, Porto Alegre; 1486; 1999.
- WISE M. G., RUNDLELL J. R. : Consultation Psychiatry: HIV Disease and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), second edition; 255-257, Washington. London, American Psychiatric Press, Inc. 1994.
- WORTH JL, HALMAN MH: Nine-month experience of an HIV/AIDS psychiatry clinic: demographics, diagnoses, and outcome. **Poster presented at the 149th annual meeting of the American Psychiatric Association**, May, San Francisco, CA, 1993
- WORTH JL, RENSHAW PF, JOHNSON KA, *et al.*: New onset depression in patients with AIDS dementia complex (ADC) is associated with frontal lobe perfusion defects on HM-PAO SPECT scan (abstract). **Clin Neuropathol**, **12** (suppl 1): S28, 1998b.
- WORTH JL, SAVAGE CR, BAER L, *et al.* Computer-based neuropsychological screening for AIDS dementia complex. **AIDS 7**: 677-681, 1993.
- YARCHOAM R, BROADER S, BROUWERS P, *et al.* Response of Human-Immunodeficiency-Virus Associated Neurological disease to 3-Azido-3-Deoxythymidine. **Lancet 17**: 132-135, 1987.
- YUDOFKY SC, E HALES ER.: **Compêdio de Neuropsiquiatria**; 91-105; Artes Médicas 1996.



11. ANEXOS

RESUMO INFORMATIVO

Os pacientes soropositivo ao HIV -1 inseridos no estudo multicêntrico, duplo cego para comparar a eficácia e a segurança do MK-639 (L -735, 524), administrados concomitantemente isoladamente e com zidovudina isoladamente, foram convidados a participar do estudo neuropsicológico e psicopatológico como uma extensão do exame neurológico.

Os pacientes vinham para consulta uma vez por mês no ambulatório do GPD (Grupo de Pesquisa de Doenças Sexualmente transmissíveis) do Hospital das Clínicas da UNICAMP em datas marcadas com antecedência, sendo para isso fornecido auxílio transporte e a medicação pelo Laboratório MERK.

A cada seis meses após consulta clínica de rotina, eram submetidos também a avaliação neuropsicológica e psicopatológica.

A recusa em participar das avaliações não interferia no acompanhamento clínico dos mesmos.

Cidade Universitária "Zeferino Vaz"
28 de novembro de 1994

COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA DO HC/UNICAMP

CONSULTA No. 237/94-C.Ética

ASSUNTO: Projeto de Pesquisa - "Estudo multicêntrico, duplo-cego, randômico, de um ano, em pacientes IIIV - 1 positivos, para comparar a segurança, tolerabilidade e atividade do L - 735, 524, 1000mg 8/8 horas e Zidovudina. 200mg 8/8 horas, administrada isoladamente ou em combinação com L - 735, 524".

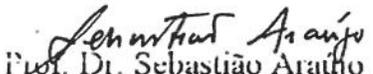
INTERESSADO: Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro
Disciplina de Moléstias Infecciosas
Departamento de Clínica Médica - FCM - UNICAMP

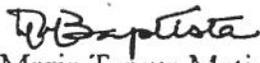
RELATOR: Prof. Dr. Fernando Lopes Gonçalves Jr.

PARECER

Trata-se de projeto multicêntrico, fase clínica II-b, para teste de nova droga com potenciais benefícios no manuscio da AIDS. O protocolo é rígido e obedece aos preceitos éticos necessários para estudos em seres humanos. Apresenta termo de "consentimento informado" bastante adequado.

A comissão de ética médica é favorável à realização do projeto.


Prof. Dr. Sebastião Araújo
MEMBRO CO-RELATOR


Profa. Dra. Maria Tereza Matias Baptista
MEMBRO CO-RELATOR


Prof. Dr. Fernando Lopes Gonçalves Jr.
MEMBRO RELATOR COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA
HC/UNICAMP

Parecer aprovado por unanimidade na reunião do dia 29.11.94

Cidade Universitária "Zeferino Vaz"
17 de junho de 1996

COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA DO HC/UNICAMP

CONSULTA No. 237/94-C.Ética (versão 028-03)

ASSUNTO: Projeto de Pesquisa original - "Estudo multicêntrico, duplo-cego, randômico em pacientes HIV-1 positivos, para comparar a segurança, tolerabilidade e atividade do L-735, 524, 1000 mg 8/8 horas e Zidovudina, 200 mg 8/8 horas, administrada isoladamente ou em combinação com L-735,524" Alteração - adição de 3TC ou MK-639/Indinavir ao uso do AZT"

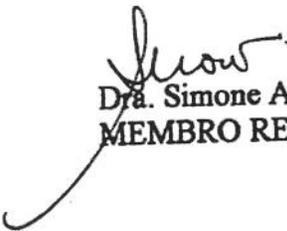
INTERESSADO: Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro

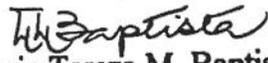
RELATOR: Dra. Simone Aranha Nouer

PARECER

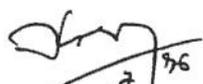
Consideramos que o adendo referido acima obedece os requisitos necessários para pesquisa.

Esta Comissão manifesta-se favorável à continuidade do estudo.


Dra. Simone Aranha Nouer
MEMBRO RELATOR


Dra. Maria Tereza M. Baptista
PRESIDENTE DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA
HC/UNICAMP

*Seleção correta
de dose de MK-639
de 1000mg para 800mg*


4.7/96

FORMULÁRIO DE INFORMAÇÃO E CONSENTIMENTO DE PACIENTE

TÍTULO DO ESTUDO: Estudo Multicêntrico randomizado de 24 semanas para comparar a segurança e atividade do Sulfato de Indinavir, 800 mg a cada 8 horas versus 1200 mg a cada 12 horas em combinação com Zidovudina e 3TC.

PROTOCOLO: 069-00

PRODUTO: INDINAVIR

PATROCINADOR: Merck & Co., Inc.

INVESTIGADOR: Rogério de Jesus Pedro

LOCAL: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Introdução

As informações a seguir descreverão este estudo de pesquisa e o papel que você terá como participante. O médico responsável pelo estudo responderá a quaisquer perguntas que você possa ter sobre este formulário e sobre o estudo. Por favor, leia-o cuidadosamente, e não hesite em perguntar qualquer coisa sobre as informações abaixo.

2. Propósito do Estudo

A infecção por HIV-1 é a principal causa conhecida da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), que resulta na debilitação progressiva das defesas do organismo contra uma variedade de micróbios causadores de doença. O propósito deste estudo é o de determinar a segurança, farmacocinética (isto é, o modo como o medicamento é absorvido, distribuído, metabolizado e eliminado do seu corpo), e eficácia do Indinavir (800 mg a cada 8 horas e 1200 mg a cada 12 horas) quando administrado com a Zidovudina e com 3TC. Por favor, note que o Indinavir, na dose de 1200 mg a cada 12 horas, isolada ou em combinação com a Zidovudina e o 3TC, vem sendo utilizado somente em pesquisa.

3. Experiência Anterior com os Medicamentos

A Zidovudina, também conhecida como AZT, foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento de pacientes com AIDS, depois que estudos clínicos demonstraram que pode prolongar a sobrevida e diminuir a incidência de certas infecções oportunistas. A utilidade do AZT pode ser limitada devido à intolerância e aparecimento de resistência viral ao medicamento, o que pode torná-lo ineficaz depois de um determinado período de tempo. Apesar dessas desvantagens, o AZT ainda é considerado a primeira escolha para o tratamento de pacientes infectados pelo HIV-1 e com contagem diminuída de células CD4.

O 3TC foi recentemente aprovado para ser usado em combinação com a Zidovudina no tratamento da infecção pelo HIV, quando há evidência imunológica e/ou clínica de progressão da doença. Estudos clínicos em indivíduos adultos infectados pelo HIV sem terapia antiretroviral prévia com Zidovudina, recebendo esta combinação tem demonstrado aumento na contagem de células CD4 e redução do RNA viral. Achados similares foram observados em adultos infectados pelo HIV-1 com terapia prévia com Zidovudina.

CRIXIVAN® (também chamado de MK-639, ou L-735,524, ou Indinavir) é um novo medicamento que foi recentemente aprovado pela Administração de Drogas e Alimentos (FDA) dos Estados Unidos e pelo Ministério da Saúde do Brasil. O INDINAVIR pertence a uma nova classe de compostos que inibem a proteína do HIV-1 que é responsável pela maturação da partícula viral dentro da célula infectada. Estes medicamentos são chamados de inibidores de protease. Em experimentos laboratoriais, o INDINAVIR demonstrou ser altamente potente e específico na inibição da disseminação do vírus em culturas de células. O INDINAVIR foi também testado em diferentes espécies de animais, e mostrou um bom perfil de segurança.

O INDINAVIR até agora foi utilizado em mais de 4000 pacientes por mais de 1 mês. Foi demonstrado um aumento moderado de número de células CD4, enquanto diminui a quantidade de RNA viral no sangue dos pacientes. O significado clínico dessas mudanças na carga viral é desconhecido. O Indinavir também mostrou-se capaz de reduzir a progressão para AIDS ou morte em dois estudos de 'endpoint' clínico. Você pode não observar essas mudanças na sua contagem de CD4 ou na sua carga viral. Resistência viral ao INDINAVIR tem sido demonstrado em vários pacientes após tratamento com o medicamento.

4. Procedimentos a serem seguidos

Se você tem infecção pelo HIV-1, você será submetido aos seguintes testes:

Durante os 21 dias que antecedem o estudo, você fará um exame clínico minucioso onde a história clínica será averiguada, contagem de células CD4, Raio-X de tórax e testes de laboratório com amostras de urina e sangue. Aproximadamente 15 ml de sangue serão retirados para realização destes testes. Todas as mulheres deverão ter um teste sangüíneo de gravidez negativo dentro de 10 dias antes do início do estudo, assim como um exame de Papanicolau.

Se estes testes indicarem que você preenche os critérios de inclusão no estudo, você será incluído. No dia 1, antes de receber a sua primeira dose de medicação do estudo, sangue e urina serão coletados para testes de laboratório incluindo testes de segurança e virológicos. Um exame físico completo será realizado, caso isto não tenha sido feito nas últimas 48 horas antes do Dia 1. Você receberá aleatoriamente um número de identificação, que o colocará em um dos dois grupos listados abaixo. Considerando que este é um estudo 'aberto', tanto você quanto seu médico saberão em qual dos dois grupos você foi incluído.

- Grupo I: Indinavir (800 mg a cada 8 horas) + Zidovudina (300 mg a cada 12 horas) + 3TC (150 mg a cada 12 horas).
- Grupo II: Indinavir (1200 mg a cada 12 horas) + Zidovudina (300 mg a cada 12 horas) + 3TC (150 mg a cada 12 horas).

Você receberá então um suprimento de medicação para 4 semanas no Dia 1 e a partir daí a cada visita ao serviço. Você receberá um diário de estudo onde deverá anotar a medicação que toma a cada dia. A medicação do estudo (sulfato de Indinavir) deve ser tomada em jejum (não comer 1 hora antes nem 2 horas depois de cada dose). Além disso você deve tomar seis copos tipo americano de água por dia durante todo o período de estudo.

Você será solicitado a retornar ao serviço a cada 4 semanas. Em cada visita você deve devolver os frascos total ou completamente vazios juntamente com o diário de estudo preenchido. Em cada visita você fará um exame clínico. Amostras de sangue (entre 15 e 75 ml, dependendo qual teste de laboratório será feito na visita) e urina serão coletadas a cada visita clínica. Sangue será coletado no Dia 1 e a cada visita para contagem de células CD4. Sangue para medida de carga viral será coletado no pré-tratamento e a cada visita. Duas semanas após o início do estudo você deverá comparecer ao serviço. Nesta ocasião você fará um exame físico e 15 ml de sangue e uma amostra de urina serão coletados para testes de laboratório. Você será inquirido sobre efeitos colaterais ou sintomas que possa estar apresentando.

5. Desconfortos e Riscos

Alguns efeitos colaterais e desconfortos associados com a medicação do estudo podem ocorrer. Formação de cálculo renal foi reportado em aproximadamente 4% dos pacientes recebendo Indinavir durante estudos. De modo geral estes eventos não foram associados a nenhuma disfunção do rim e resolveram com o aumento da ingestão de líquidos e interrupção temporária do Indinavir. A elevação da bilirrubina no sangue (um tipo de exame para avaliar a função do fígado) tem sido relatada em aproximadamente 10% dos pacientes em uso do Indinavir. Em geral estes pacientes não apresentam outro tipo de sintoma, e estas elevações de bilirrubinas foram associadas a alteração das enzimas hepáticas (outro tipo de teste para avaliar a função do fígado) em menos de 1% dos pacientes. Outros efeitos associados ao uso do Indinavir que ocorreram em menos de 2% dos pacientes foram: dor abdominal, astenia/fraqueza, dor lombar, náusea, diarreia, vômitos, regurgitação ácida, dor nas costas, insônia, e alteração do paladar. Falência renal aguda associada com cálculo renal (problemas renais associados à presença de cálculo); nefrite intersticial (inflamação do rim), anemia hemolítica (destruição acentuada dos glóbulos vermelhos do sangue); aumento do açúcar no sangue; diabetes ou piora de um quadro de diabetes preexistente; hiperpigmentação (escurecimento da pele), exantemas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (tipo de exantema que pode colocar sua vida em risco); reações anafiláticas, perda de cabelo e aumento dos episódios de sangramento nos pacientes hemofílicos também foram relatados. Outros efeitos podem ser relatados e o seu médico tem plena capacidade para discutir estes e outros eventos com você.

É possível que o Indinavir possa interagir com outros medicamentos que você esteja tomando. Rifabutina, rifampicina, cetoconazol oral, itraconazol, tefernadina, astemizole, cisaprida, triazolam e midazolam não devem ser usados junto com o Indinavir devido a possível interação. Seu médico estará zelando por você e atento para sinais de interação medicamentosa.

Não se conhece ainda qual o efeito do Indinavir no desenvolvimento fetal, embora a droga tenha um perfil bastante seguro quando administrada a animais fêmeas prenhas. Portanto, mulheres em idade fértil que consentirem em participar deste estudo deverão ter um teste de gravidez negativo feito nos últimos dez dias antes do início do estudo e devem praticar métodos de anticoncepção durante todo o período em que estiverem participando do estudo. Seu médico discutirá os métodos anticoncepcionais mais adequados com você. Não será possível o uso isolado de pílula, uma vez que os dados sobre a interação com o Indinavir ainda não foram concluídos. Você pode não participar deste estudo se estiver grávida ou amamentando. Se você ficar grávida durante sua participação neste estudo, informe o seu médico imediatamente. Você pode decidir continuar tomando a medicação do estudo durante a sua gravidez, mas você deverá assinar um consentimento adicional que descreve os riscos potenciais e desconhecidos de tomar o Indinavir durante a gravidez.

É possível que o HIV pelo qual você é infectado se torne resistente ao Indinavir e a outros medicamentos da mesma classe. Além disso, pode haver outros efeitos colaterais para você (ou o seu feto, caso você fique grávida) que ainda são desconhecidos.

Zidovudina pode ser associada com efeitos colaterais como dor de cabeça, náusea, vômitos, dormência das extremidades, dores musculares, fadiga, miopatia, alteração da função do fígado, exantemas, convulsões, problemas no coração, diminuição dos glóbulos brancos do sangue, anemia, entre outros. O 3TC pode ser associado com efeitos como dor de cabeça, fadiga, febre, náusea, diarreia, vômitos, dores de barriga, dormência nas extremidades, problemas nasais, exantema, tosse e dores musculares, entre outros. Outros efeitos colaterais têm sido relatados. O seu médico do estudo discutirá isso com você. O uso combinado do Indinavir com a Zidovudina tem sido testado num número limitado de pacientes sem que se observasse aumento dos efeitos colaterais em um ou outro. O uso combinado do Indinavir com o 3TC e com o AZT também tem sido limitado a um número de pacientes, sem aumento potencial dos efeitos colaterais de cada medicamento isolado. Entretanto pode haver efeitos colaterais no uso das três drogas ainda desconhecidos.

Os efeitos colaterais da estavudina (D4T) incluem neuropatia periférica: dormência, queimação ou dor em pés e mãos. Outros efeitos colaterais incluem alterações gastrointestinais, anemia, alteração na função do fígado e pancreatite. Pode haver efeitos colaterais decorrentes do uso das três drogas em conjunto (D4T + Indinavir + 3TC) ainda desconhecidos.

Sua condição pode não melhorar ou pode até piorar durante sua participação no estudo.

Riscos associados à coleta de sangue e aos testes cutâneos, incluem dor local, hematoma, leve dor de cabeça, tontura, e, raramente, infecção. Precauções serão tomadas para prevenir estas dificuldades.

6. Benefícios

Se a combinação do indinavir com 3TC e AZT for eficiente, você pode beneficiar-se com a melhora da sua condição clínica. É possível no entanto que nenhum benefício terapêutico ou outro tipo de benefício decorra deste estudo.

7. Alternativas e Novos Achados

Não há cura conhecida para a deficiência imunológica causada pela infecção pelo HIV-1, nem para a AIDS propriamente dita. Atualmente há 12 drogas aprovadas nos Estados Unidos para tratamento da infecção pelo HIV. No Brasil essas drogas são as seguintes: sulfato de indinavir, saquinavir, ritonavir, Zidovudina, 3TC, ddI, ddC e D4T. Outra alternativa que você tem é não tomar nenhum medicamento e ser acompanhado clinicamente pelo seu médico.

8. Exclusões

Se qualquer uma das afirmações abaixo se aplicar a você, você não deve participar deste estudo:

1. Você tem menos de 16 anos de idade.
2. Você é uma mulher grávida, ou planeja engravidar durante o período do estudo, ou está amamentando. Mulheres em idade fértil devem estar fazendo uso regular de métodos anticoncepcionais como indicado pelo médico. Se você ficar grávida durante o estudo, você precisa notificar imediatamente o seu médico.
3. Usa qualquer inibidor da protease ou 3TC.
4. Não deseja interromper o uso de agente antiretroviral (por exemplo: ddI, ddC, D4T) 2 semanas antes do início do estudo.
5. Você tem feito uso de algum medicamento investigacional ou agente imunomodulador (medicamentos que podem alterar a função imunológica) nos últimos 30 dias do início deste estudo.
6. Uso de terapia imunossupressora por alguma neoplasia durante o período de estudo.
7. Uso de rifabutina, rifampicina, cetoconazole, itraconazole, tefernadina, astemizole, cisapride, triazolam ou midazolam.
8. Você tenha uma infecção ativa ou alguma neoplasia.
9. Você tenha diagnóstico de Sarcoma de Kaposi.
10. Você tenha diagnóstico de hepatite aguda.
11. Hipersensibilidade ou reações alérgicas a qualquer um dos componentes do Zidovudina e/ou 3TC.

9. Compensação

Se você vier a sofrer qualquer experiência adversa diretamente resultante do medicamento do estudo, a Merck & Co., Inc. providenciará o reembolso para o pagamento das despesas com o tratamento médico, incluindo hospital, médico e custos de testes laboratoriais. Se houver evidência de dano definitivamente relacionado ao uso da medicação do estudo, o voluntário tem direito a indenização correspondente aos danos ocorridos.

10. Confidencialidade

As informações deste estudo serão apresentadas ao patrocinador, à Administração de Drogas e Alimentos (FDA) dos Estados Unidos e às autoridades competentes. Poderão ser apresentadas à órgãos do governo em outros países em que a droga do estudo esteja sendo considerada para aprovação. Registros médicos que identificam você e este formulário de consentimento, serão inspecionados pelo patrocinador e pelo FDA. Devido a necessidade de liberar informações para essas entidades, não se poderá garantir confidencialidade absoluta. Os resultados deste projeto de pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou em publicações; porém sua identidade não será divulgada nessas apresentações.

Todo o material biológico coletado dos pacientes será utilizado apenas neste estudo para a realização dos exames laboratoriais especificados no próprio protocolo (exames laboratoriais de segurança e de dosagem da medicação do estudo). Este material não será utilizado em outros estudos ou para outros fins.

11. Contatos

Seu médico responsável pelo estudo já respondeu a todas as suas dúvidas. Se você tiver dúvidas adicionais durante o andamento do estudo sobre esta pesquisa ou sobre seus direitos como paciente, você poderá entrar em contato com a Comissão de Ética no tel (019) 788-8656 ou com Dr. Rogério Pedro no tel: (019) 788-7745. No caso de uma lesão relacionada ao estudo ou se surgirem quaisquer outros problemas, por favor faça contato com Dr. William de Abreu no tel: (019) 788-7745.

12. Participação e Afastamento Voluntário

Sua participação neste estudo é voluntária. Você poderá recusar-se a participar ou poderá interromper sua participação a qualquer tempo sem penalidade ou perda dos benefícios aos quais de outra forma tenha direito. Se interromper sua participação, não haverá prejuízo para você no que diz respeito a cuidados médicos ou participação em futuras pesquisas.

Além disso, sua participação poderá ser interrompida pelo médico responsável pelo estudo ou patrocinador independente do seu consentimento se necessitar de medicação adicional, violar o plano de estudo, sofrer uma lesão relacionada ao estudo ou por motivos administrativos. A qualquer momento que sua participação for finalizada, solicitarão à você que passe pelos procedimentos de finalização- exame físico, testes de sangue e urina, etc., para sua própria segurança.

13. Consentimento

Li e entendo este formulário de consentimento. Minhas perguntas foram respondidas. Consinto voluntariamente em participar. Recebi cópia deste formulário de consentimento.

Autorizo a liberação de meus registros médicos ao patrocinador, ao FDA e às autoridades competentes.

Compreendo que meu consentimento em participar desta pesquisa não retira de mim quaisquer direitos legais no caso de negligência ou outra qualquer falha legal de qualquer pessoa envolvida neste estudo. Compreendo também que nada do que consta neste formulário de consentimento tem intenção de modificar quaisquer leis federais, estaduais ou locais com respeito a consentimento informado.

*Não assine este formulário se não tiver tido a oportunidade de fazer perguntas e tiver recebido respostas satisfatórias a todas elas.

* Não assine este formulário se não tiver tido a oportunidade de fazer perguntas e tiver recebido respostas satisfatórias a todas elas.

Paciente:

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: _____

Testemunha (se apropriado):

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: _____

Médico Pesquisador:

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: _____

Pessoa que conduziu a discussão sobre o consentimento:

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: _____

Antecedentes Neuro-Psiquiátricos
(Só preencher antecedentes na 1ª avaliação)

Iniciais do Paciente: ___|___|___ N° de Alocação: ___ Semana: 16 Data: 14/10 99

6366

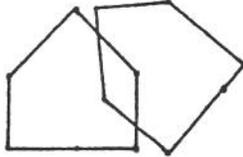
1. Já teve no passado problemas dos nervos (tristeza, desânimo, nervosismo, insônia, etc)? ___ (1. sim; 2. não); Já fez consulta com médico (ou outro profissional) por problemas desse tipo? ___ (1. sim; 2. não); Já tomou calmantes: ___ (1. sim; 2. não); Já fez psicoterapia: ___ (1. sim; 2. não)
Já fez tratamentos alternativos ou religiosos: ___ (1. não; 2. benzedeira; 3. Centro espírita; 4. Padre; 5. Pastor; 6. Homeopatia; 7. Florais de Bach; 8. Acupuntura; 9. Outros)
2. Já teve alguma internação psiquiátrica: ___ (1. sim; 2. não), caso sim, quantas: ___; Há quanto tempo foi a última internação psiquiátrica?: ___
3. Já teve no passado problemas relacionados ao uso ou abuso de bebidas alcoólicas: ___ (1. sim; 2. não), caso sim, fez tratamento para isso: ___ (1. sim; 2. não); teve internação psiquiátrica por problemas relacionados ao álcool?: ___ (1. sim; 2. não); caso sim, quantas: ___;
4. Já teve no passado problemas relacionados ao uso ou abuso de drogas: ___ (1. sim; 2. não), caso sim, fez tratamento para isso: ___ (1. sim; 2. não); teve internação psiquiátrica por problemas relacionados à drogas?: ___ 1. sim; 2. não); Quantas: ___ Que drogas já Usou: ___|___|___|___|___ (1. maconha; 2. cocaína, crack; 3. anfetamínicos; 4. anticolinérgicos (artane, akineton etc); 5. Opióides (xarope para tosse, morfina, dolantina, propoxifeno etc); 6. alucinógenos (LSD, cogumelos etc); 7. outras.
5. Já teve crises convulsivas (acessos, desmaios, ataques epiléticos etc) no passado?: ___ (1. sim; 2. não) Caso Sim, descreva:

(Tipo de Crise convulsiva: 1. não é crise de natureza epilética; 2. crise convulsiva tônico-clônica; 3. crise parcial complexa; 4. crise parcial simples; 5. outro tipo de crise epilética)

Outros antecedentes neurológicos ou psiquiátricos (descrever):

Mini-Exame do Estado Mental-Cognitivo

Iniciais do Paciente: ___/___/___ N° de Alocação: ___ Semana: ___ Data: ___

Orientação	Máximo	Escore
Em que ano, mês, dia do mês, dia da semana, e hora aproximada estamos ?	5	5
Onde estamos: (estado), (cidade), (Bairro), (Hospital), (Andar) ?	5	5
Atenção e Registro		
Nomeie 3 objetos: Eu ajudo a dizer cada um. Então pergunte ao paciente todos os três após tê-los nomeado. Conte 1 ponto para cada resposta correta. Então repita-os até que ele tenha aprendido os três. Conte as tentativas e registre. N° de tentativas: _____	3	3
Atenção e Cálculo (Quanto anos você foi a escola?: 4^o grau 1^o grau)		
Subtraia a partir de 100 de 7 em 7. Dê 1 ponto para cada subtração correta. Pare após 5 respostas. Alternativamente solete <i>mundo</i> de trás para frente. (Para pacientes com nível de escolaridade inferior à 4 anos do 1° grau: subtraia de 3 em 3 a partir de 20) 17-14-11-8-5 93-85-77-72-65-50-D-N-U-O	5	3,5 4
Lembrança (memória imediata)		
Pergunte os 3 objetos repetidos acima. Dê um ponto para cada correto.	3	2
Linguagem		
Mostre ao paciente uma caneta e um relógio e peça para que ele os nomeie.	2	2
Repita - Nem aqui, nem ali, nem lá	1	1
Linguagem e Praxia (função "frontal")		
Siga um comando de três estágios: - Pegue este papel com a sua mão direita, dobre-o ao meio e coloque-o no chão.	3	3
Leia e obedeça o seguinte		
Mostre ao paciente uma folha com a frase: Feche os olhos !	1	1
Escreva uma frase com começo, meio e fim! (O que lhe vier primeiro na cabeça) (Escreva aqui)	1	1
Copie um desenho (desenhe aqui)	1	1
		
Escore Total (mini-exame mental) pessoas normais = 28 ± 2; pessoas c/ depressão = 19 ± 3; pessoas c/ demência = 10 ± 3	Total	27 ? 2B
Fluência verbal: Você terá agora 1 minuto, quando eu falar já, para falar o maior número possível de animais que puder. Vale tanto animal doméstico quanto animal selvagem Você está pronto? então Já! Dê 1 minuto de tempo, (Obs.: Cavalo, égua = 2; mas gato, gata = 1; Só some os acertos: repetições e erros não contam.	n° de animais em 1 minuto	18

☐☐☐☐

IV.- Memória lógica

A) Maria Aparecida morava em Campinas no bairro Bonfim trabalhava como faxineira num prédio comercial contou na delegacia perto da prefeitura que ela havia sido atacada na Praça Carlos Gomes na noite anterior e que lhe haviam roubado 90.000 cruzeiros. Ela tinha 4 crianças pequenas o aluguel tinha que ser pago e eles não comiam há 2 dias. O delegado emocionado pela história desta mulher organiza uma coleta de donativos para ela.

Número de idéias corretamente memorizadas: A= 8.....

B) O navio brasileiro Minas Gerais explodiu ao bater numa mina perto de Salvador segunda-feira a noite. Apesar da terrível tempestade e da escuridão os sessenta passageiros incluindo 18 mulheres foram todos recolhidos nos botes salva-vida que foram jogados como se fossem rólhas sobre o mar agitado. Eles foram trazidos ao porto no dia seguinte por um barco pesqueiro.

Número de idéias corretamente memorizadas: B= 4.....

Nota = $\frac{A+B}{2}$ = $\frac{8+4}{2}$ = 6.....

V.- Memória de números

Ordem direta

5-8-2	3
6-9-4	3
6-4-3-9	14
7-2-8-6	14
4-2-7-3-1	5x
2-5-8-3-6	5x
0-1-9-4-7-3	6
3-9-2-4-8-7	6
5-9-1-7-4-2-8	7
4-1-7-9-3-8-6	7
5-8-1-9-2-6-4-7	8
3-8-2-9-5-1-7-4	8
2-7-5-8-6-2-5-8-4	9
7-1-3-9-4-2-5-6-8	9

Nota: 4.....

Ordem inversa

2-4	12
5-8	12
6-2-9	3x
4-1-5	13
3-2-7-9	4x
4-9-6-8	4x
1-5-2-8-6	5
6-1-8-4-3	5
5-3-9-4-1-8	6
7-2-4-8-5-6	6
8-1-2-9-3-6-5	7
4-7-3-9-1-2-8	7
9-4-3-7-6-2-5-8	8
7-2-8-1-9-6-5-3	8

Nota: 3.....

Nota total: 7.....

20

Escala de Ansiedade e Depressão-HAD / CAGE: Leia para o paciente todas as questões. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque só uma resposta para cada pergunta. Iniciais do Paciente: | | N° de Alocação: Semana: Data:

1. (A) Eu me sinto tenso ou contraído. (3) A maior parte do tempo; (2) Boa parte do tempo; (1) De vez em quando; (0) nunca.	A	1
2. (D) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes. (0) Sim, do mesmo jeito que antes; (1) Não tanto quanto antes; (2) Só um pouco; (3) Já não sinto mais prazer em nada.	D	0
3. (CAGE) Você se sente chateado(a) consigo mesmo(a) pela maneira com que costuma beber? (1) Sim; (0) Não.	Cage	0
4. (A) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer. (3) Sim, e de um jeito muito forte; (2) Sim, mas não tão forte; (1) Um pouco, mas isso não me preocupa; (0) Não sinto nada disso.	A	1
5. (D) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas: (0) Do mesmo jeito que antes; (1) Atualmente um pouco menos; (2) Atualmente bem menos; (3) Não consigo mais.	D	1
6. (G-Geral) Estou com a cabeça cheia de preocupações: (3) A maior parte do tempo; (2) Boa parte do tempo; (1) De vez em quando; (0) raramente.	G	0
7. (CAGE) Você costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca? (1) Sim; (0) Não.	Cage	0
8. (D) Eu me sinto alegre: (3) Nunca; (2) Poucas vezes; (1) Muitas vezes; (0) A maior parte do tempo.	D	0
9. (A) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado: (0) Sim, quase sempre; (1) Muitas vezes; (2) Poucas vezes; (3) Nunca.	A	1
10. (D) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas: (3) Quase sempre; (2) Muitas vezes (1) De vez em quando; (0) nunca.	D	1
11. (A) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago: (0) Nunca; (1) De vez em quando; (2) Muitas vezes; (3) Quase sempre.	A	1
12. (CAGE) As pessoas o(a) aborrecem porque criticam o seu modo de beber? (1) Sim; (0) Não.	Cage	0
13. (D) Eu perdi o interesse em cuidar de minha aparência: (3) Completamente; (2) Não estou mais me cuidando como eu deveria (1) Talvez não tanto quanto antes; (0) Me cuido do mesmo jeito que antes.	D	0
14. (A) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum: (3) Sim, demais; (2) Bastante (1) Um pouco; (0) Não me sinto assim.	A	1
15. (CAGE) Alguma vez você sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber? (1) Sim; (0) Não.	Cage	0
16. (D) Fico esperando animado as coisas boas que ainda poderão acontecer: (0) Do mesmo jeito que antes; (1) Um pouco menos do que antes; (2) Bem menos do que antes; (3) Quase nunca.	D	0
17. (A) De repente tenho a sensação de entrar em pânico: (3) A quase todo momento; (2) Várias vezes (1) De vez em quando; (0) Não sinto isso.	A	0
18. (D) Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa: (0) Quase sempre; (1) Várias vezes; (2) Poucas vezes; (3) Quase nunca.	D	0

(A) Ansiedade: <u>5</u>	(D) Depressão: <u>2</u>	Soma A+D+G Geral: <u>7</u>	CAGE: <u>0</u>
-------------------------	-------------------------	-------------------------------	----------------

Teste Dígitos-Símbolo do EIWA

Instruções: Repare que cada quadrinho tem um número na parte de cima e um sinal especial na parte de baixo. Cada número tem seu sinal próprio. (Aponte para o 1 e para o seu sinal, para o 2 e seu sinal). Você tem que por em cada um dos quadrinhos vazios, o sinal apropriado, assim: aqui está um 2; o 2 tem este sinal, então eu ponho o sinal neste quadrinho; o 1 tem este sinal, então eu ponho no quadrinho. Agora você preenche os quadrinhos até o final desta linha. Deixe o paciente preencher os itens do treino. Se errar, corrija-o imediatamente e reveja com ele o uso do modelo. Não prossiga com o teste antes que o paciente tenha entendido claramente a tarefa. Comece aqui (aponte) e preencha o maior número de quadradinhos que você puder, um após o outro, sem pular nenhum, o mais rápido possível. Vá fazendo até eu falar para parar. (o paciente pode olhar sempre que quiser no quadro de referência).

1	2	3	4	5	6
⊥	—	0		x	∧

Exercício de treino:

2	1	3	1	2	4	6	1	5	4	2	1	3	2	1
—	⊥	0	⊥	—		∧	⊥	x		—	⊥	0	—	⊥

Quando eu falar para começar, você começa. Pronto: Já! (marque 60 segundos)

4	2	3	5	2	3	1	4	6	3	1	5	4	2	4	6	3	5	3	2
	—	0	x	—	0	⊥	4	∧	0	⊥	x		—		∧	0	5	3	—

60"

90"

4	5	4	6	3	2	1	3	2	6	5	3	4	6	3	6	2	5	1	5
	x		∧	0	—	⊥	0	—	∧	x	0		∧	0	∧	—	x		

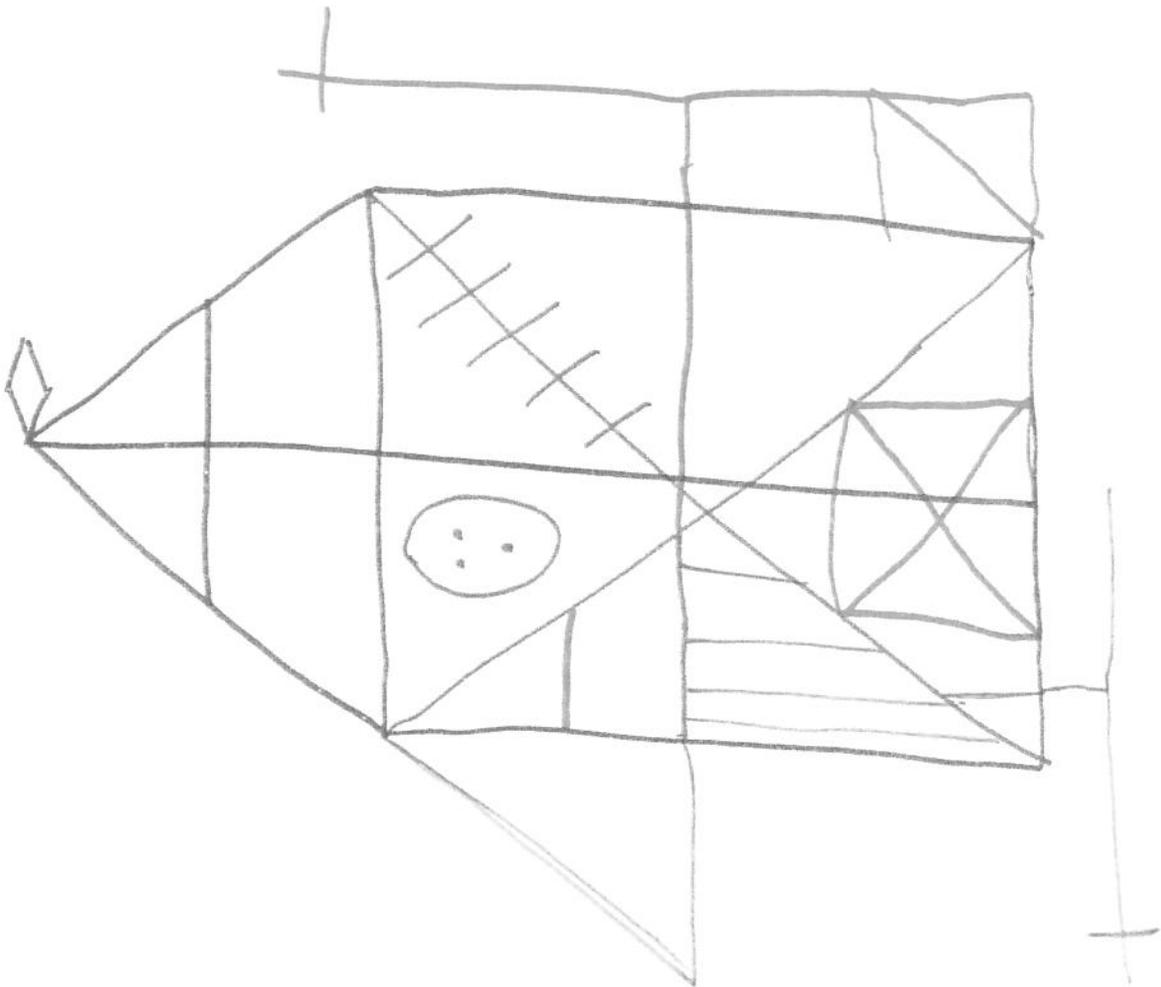
2	6	3	5	4	6	5	4	1	4	3	5	2	6	1	5	4	6	3	4

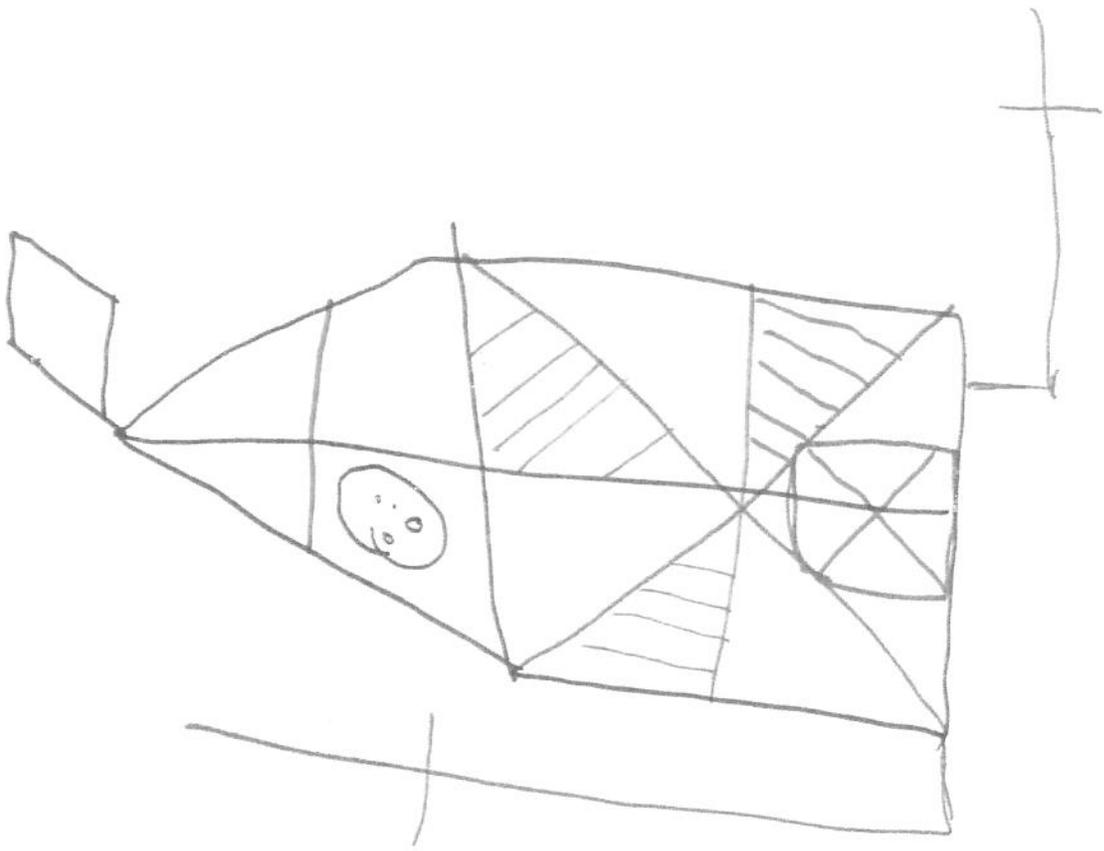
5	2	6	1	3	6	4	6	3	5	1	5	2	4	5	2	1	4	3	6

3	1	4	1	6	6	2	5	4	1	6	3	6	2	1	5	6	4	3	1

Número de quadrinhos preenchidos corretamente (em 60 seg): _____

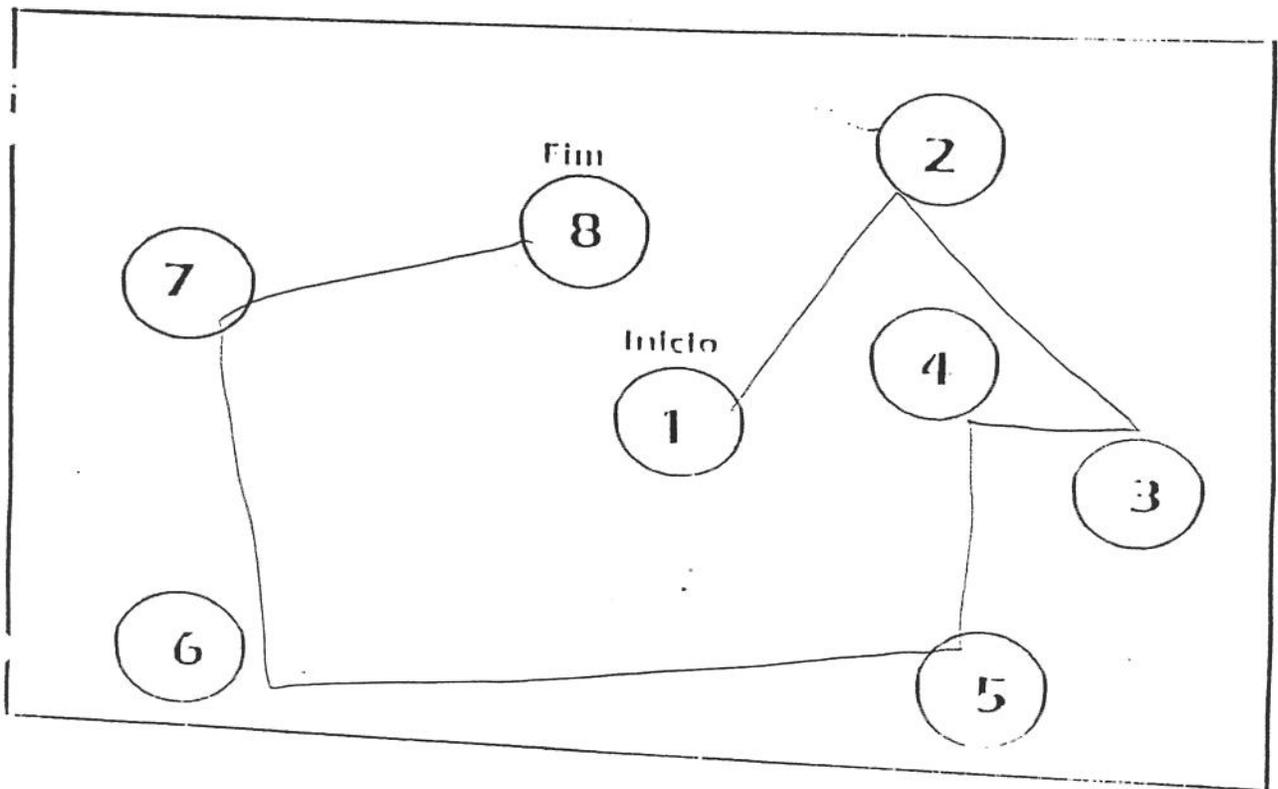
(em 90 seg): _____

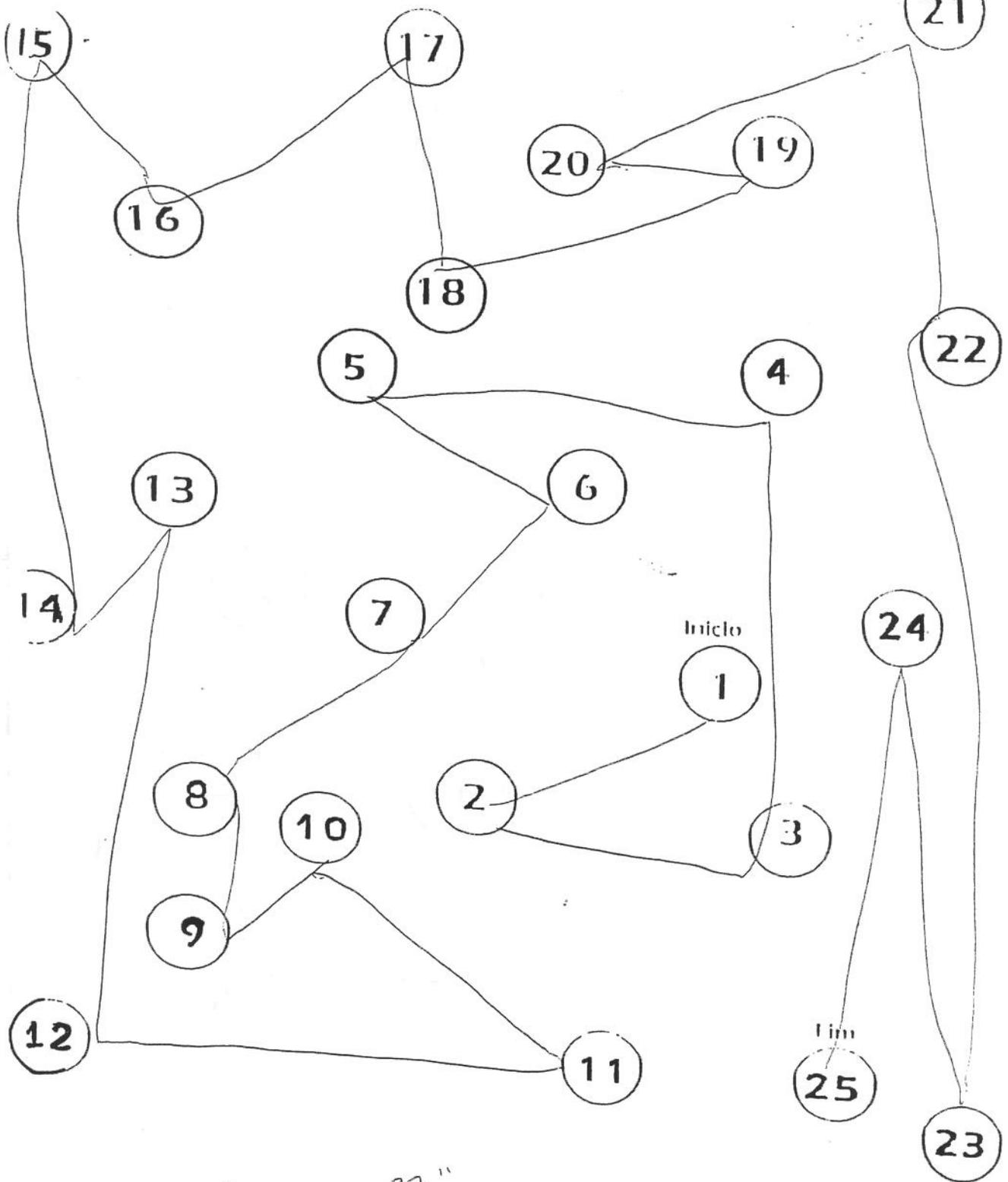




Parte A

Exemplo



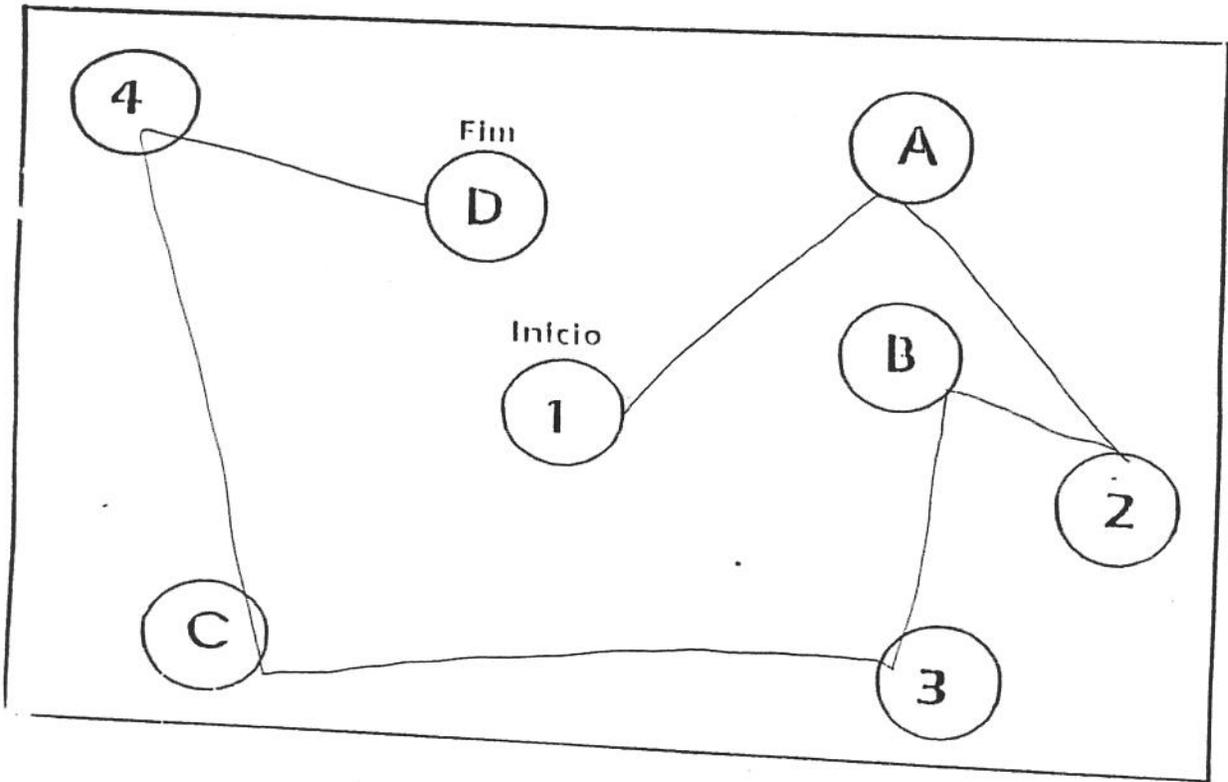


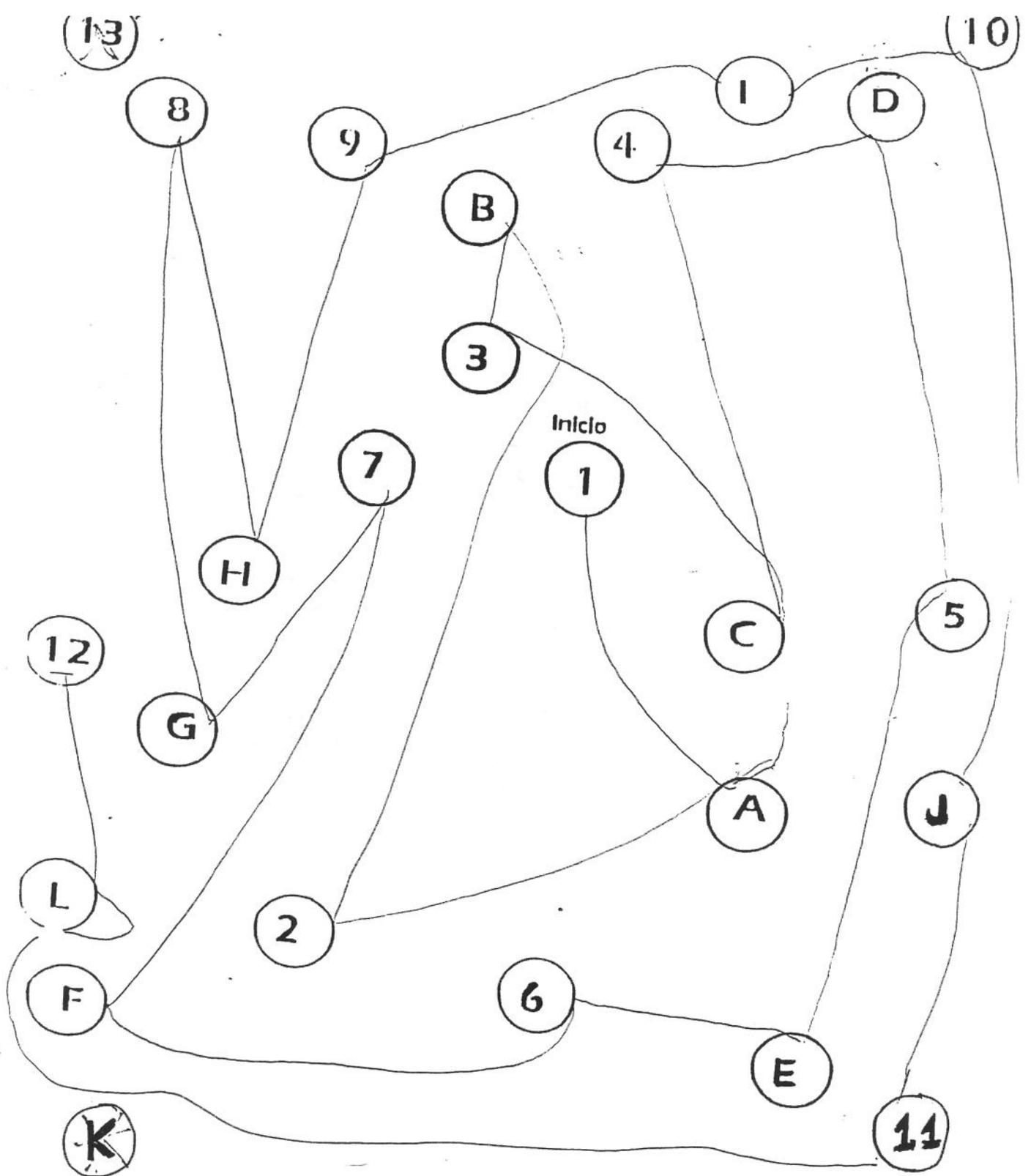
Tempo Total : 37"
 Erros :

1
 21
 1

Parte B

Exemplo

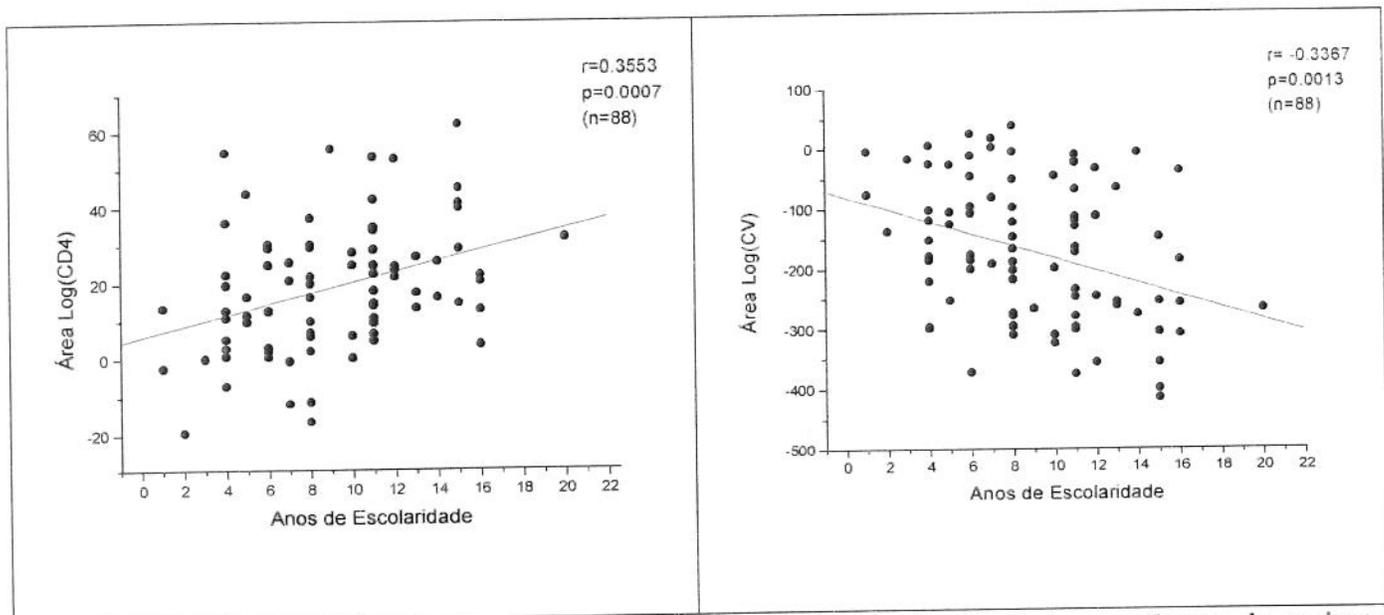




Tempo Total : 2'58''
 Erros : _____

Gráficos 1 e 2 - Análise da correlação das AUC's CD4 e CV com a Escolaridade:

Para analisar a correlação entre a Escolaridade e os níveis de CD4 e CV no estudo longitudinal foram feitos os diagramas de dispersão entre a Área sob a Curva para CD4 e CV nos 6 tempos de estudo e os Anos de Escolaridade. Também foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman. Pelos resultados, verifica-se correlação significativa entre as medidas, embora fraca ($r < 0.40$).

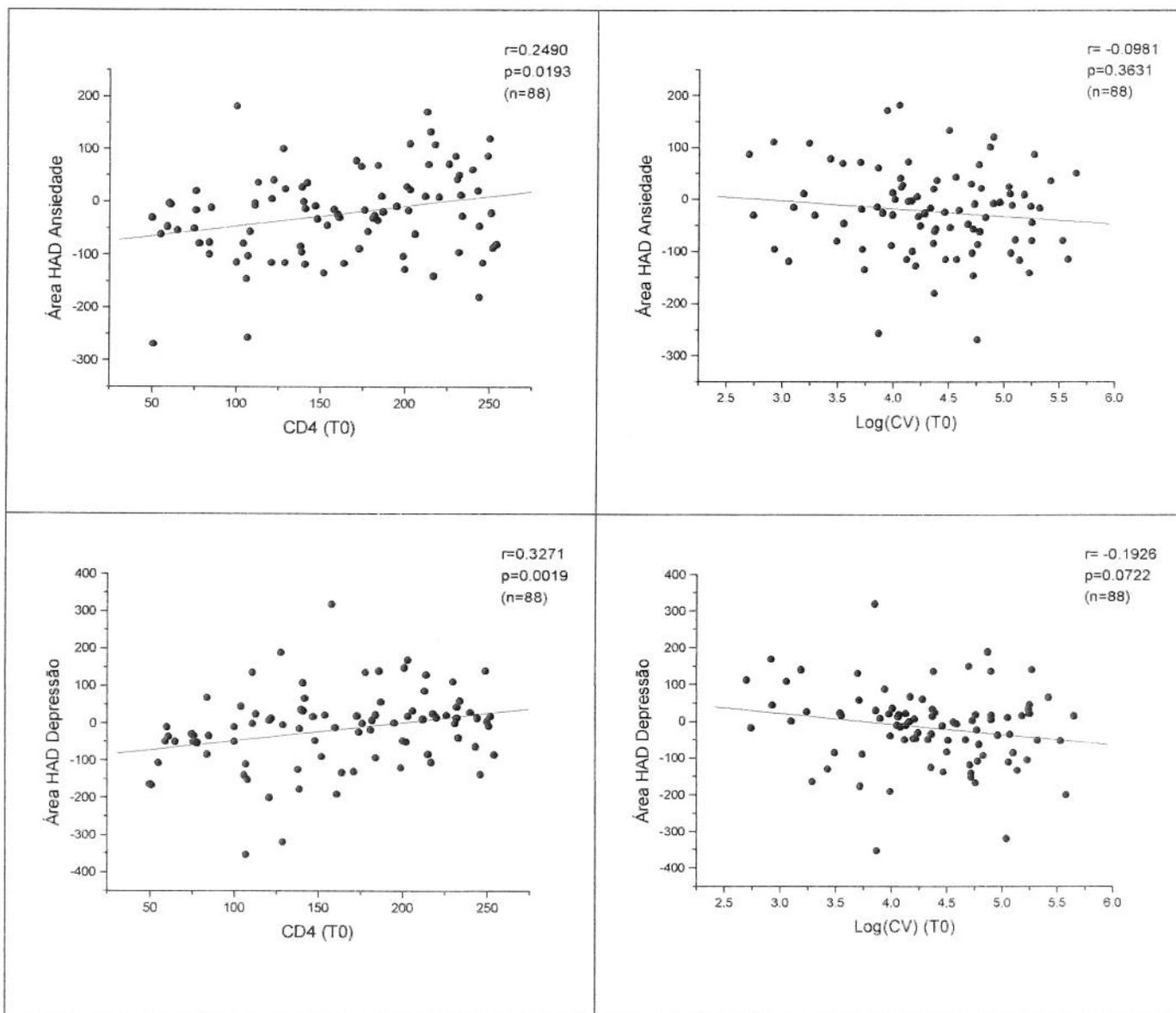


* r = Coeficiente de Correlação de Spearman; p = p-valor ou nível de significância; n = número de pacientes.

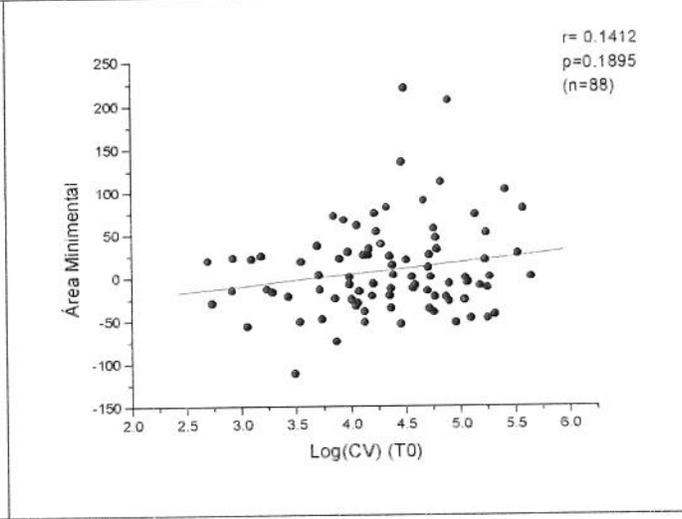
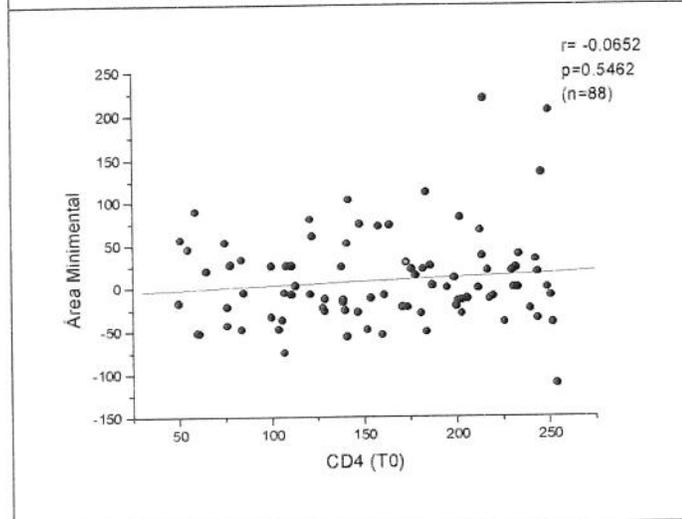
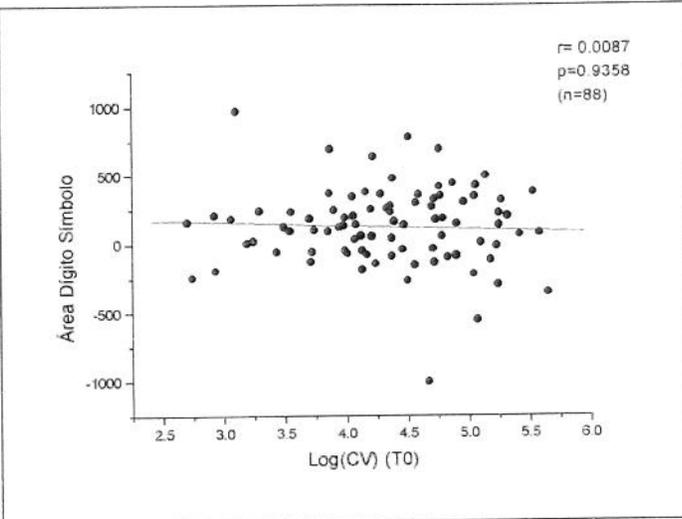
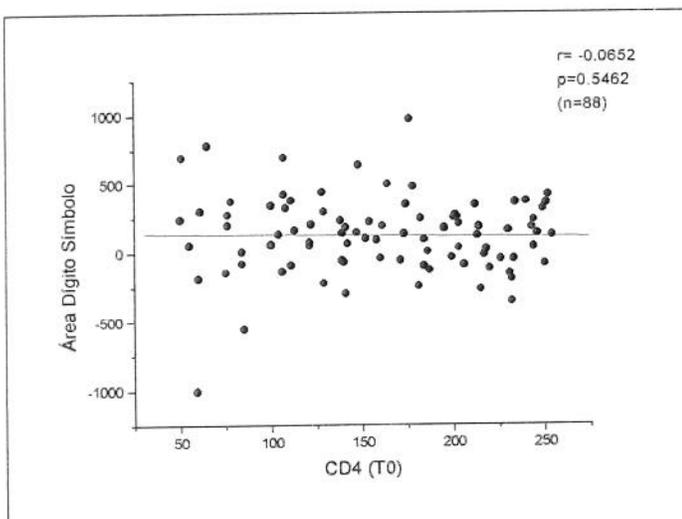
Gráficos 3 – 26 - Análise da relação entre CV e CD4 no T0 e a Evolução dos Testes

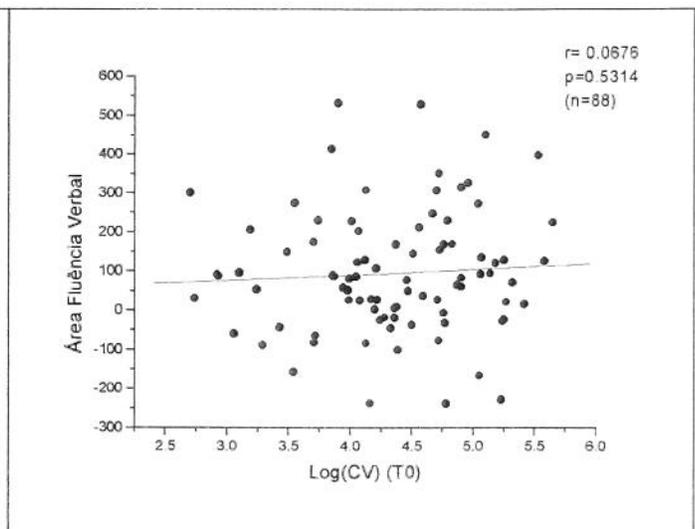
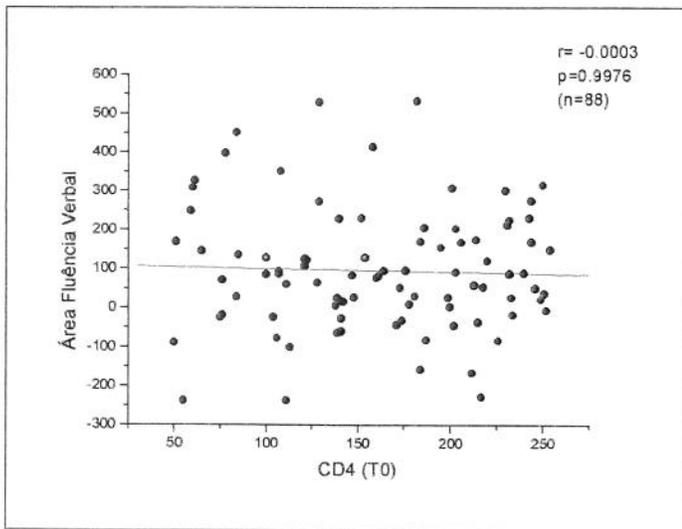
Psicológicos:

Para analisar se o perfil laboratorial (níveis de CD4 e CV) no tempo T0 influenciou a evolução neuropsicológica e psicopatológica foram feitos diagramas de dispersão entre os valores dos exames em T0 e as Áreas sob a Curva dos testes psicológicos. Também foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman.

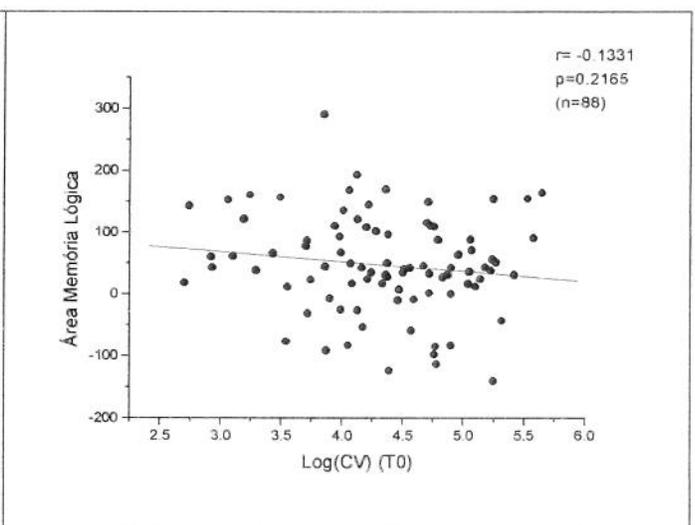
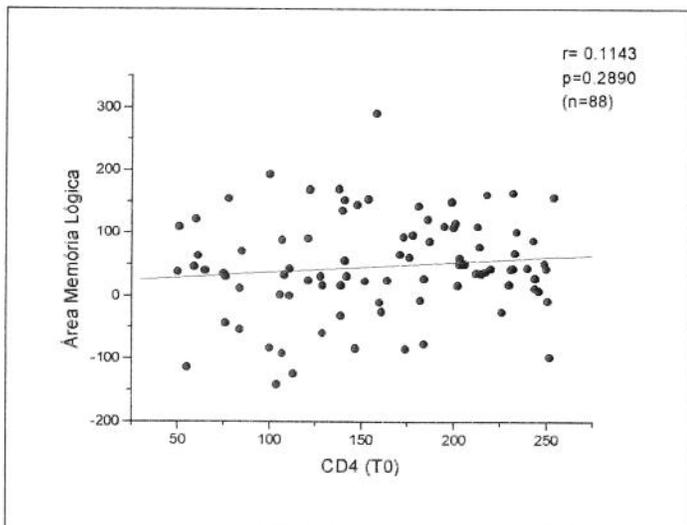


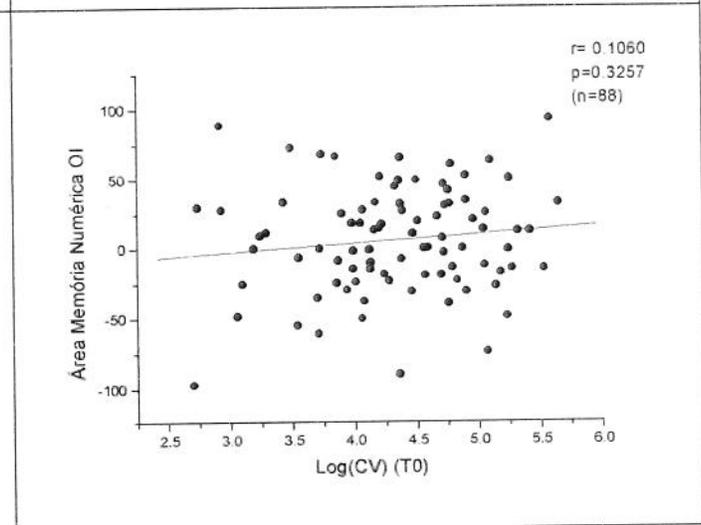
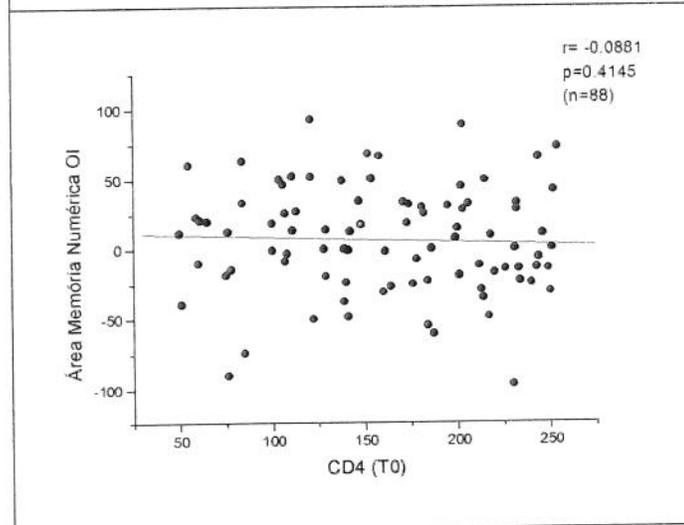
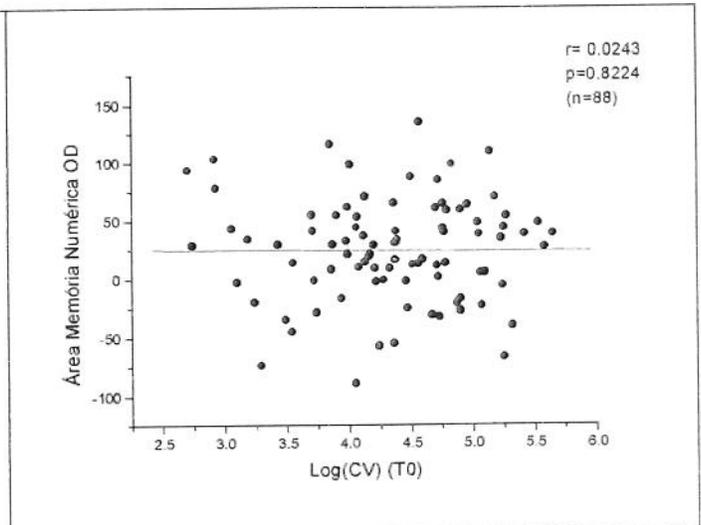
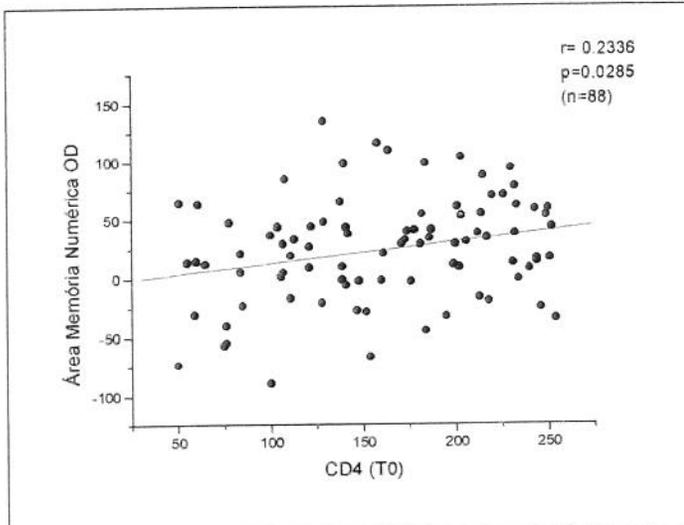
* r = Coeficiente de Correlação de Spearman; p= p-valor ou nível de significância; n= número de pacientes.



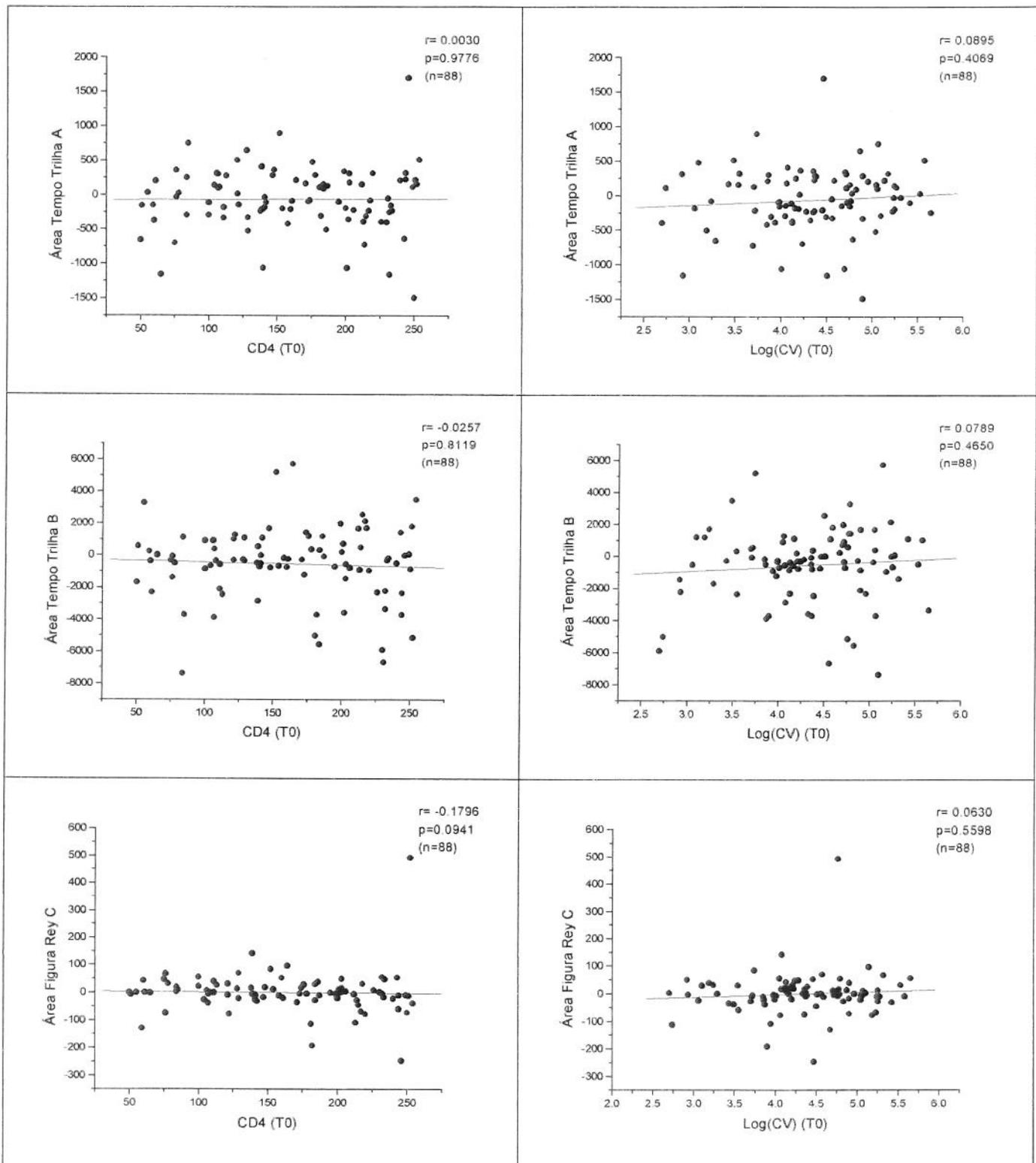


* r = Coeficiente de Correlação de Spearman; p= p-valor ou nível de significância; n= número de pacientes.

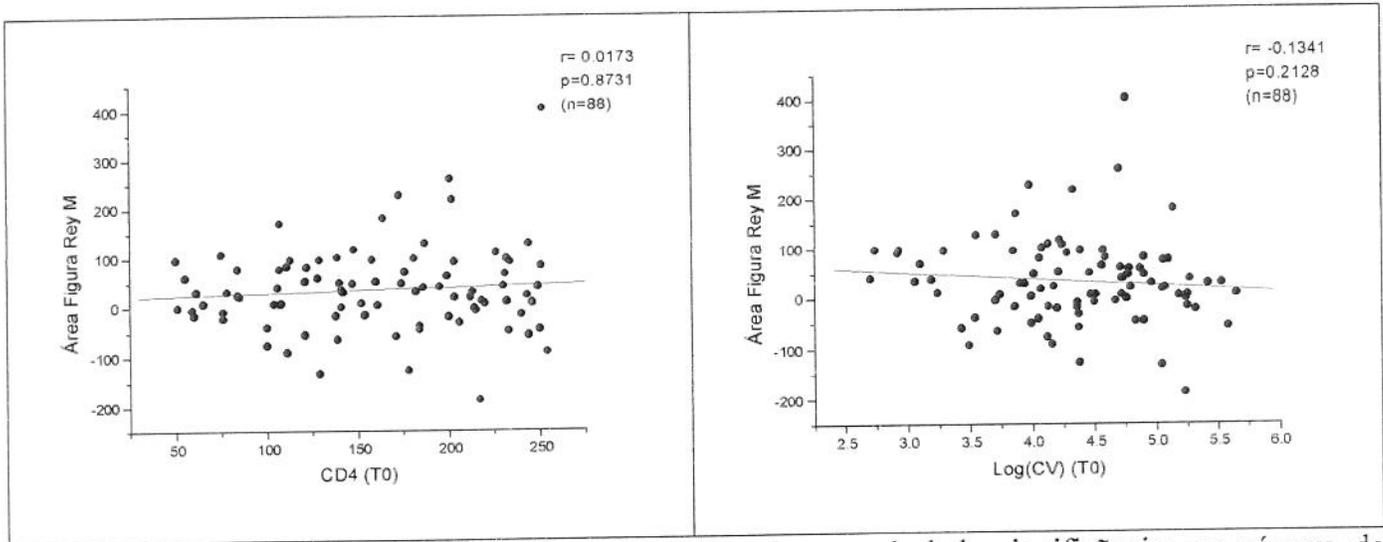




* r = Coeficiente de Correlação de Spearman; p = p-valor ou nível de significância; n = número de pacientes.



* r = Coeficiente de Correlação de Spearman; p = p-valor ou nível de significância; n = número de pacientes.



* r = Coeficiente de Correlação de Spearman; p = p-valor ou nível de significância; n = número de pacientes.

A tabela 1, a seguir, apresenta as estatísticas descritivas de cada medida de interesse para o grupo de pacientes excluídos da análise longitudinal por falta de informação em pelo menos um dos tempos.

Tabela 1. Estatísticas descritivas dos excluídos.

Variável	Resultados					
	Tempos	N	Média	D. P.	Mínimo	Máximo
CD4	CD4C0	62	149.18	66.77	50.00	276.00
	CD4C1	57	237.07	105.36	35.00	549.00
	CD4C2	45	229.09	132.40	20.00	541.00
	CD4C3	36	243.19	140.20	16.00	561.00
	CD4C4	29	250.90	148.05	19.00	599.00
	CD4C5	28	262.39	182.13	12.00	709.00
	Carga Viral	CARGAV0	62	69800.24	95343.92	550.00
	CARGAV1	57	38272.44	79314.51	0.00	471472.00
	CARGAV2	45	59111.98	106336.82	0.00	479528.00
	CARGAV3	37	10945.78	22945.91	0.00	122189.00
	CARGAV4	28	8872.46	14732.10	0.00	72527.00
	CARGAV5	27	7860.52	13501.97	0.00	58284.00

Tabela 1 (cont). Estatísticas descritivas dos excluídos.

Variável	Resultados					
	Tempos	N	Média	D. P.	Mínimo	Máximo
Minimental	MINIME0	36	28.42	1.76	24.00	30.00
	MINIME1	42	27.45	2.49	21.00	30.00
	MINIME2	34	28.32	1.68	24.00	30.00
	MINIME3	22	28.05	1.81	24.00	30.00
	MINIME4	19	28.89	1.66	24.00	30.00
	MINIME5	2	29.50	0.71	29.00	30.00
	Fluência Verbal	FLUVERB0	35	15.17	4.93	5.00
FLUVERB1		42	17.29	5.33	7.00	29.00
FLUVERB2		34	17.38	6.33	6.00	29.00
FLUVERB3		22	19.59	6.40	6.00	33.00
FLUVERB4		19	21.05	6.99	8.00	34.00
FLUVERB5		2	22.00	7.07	17.00	27.00

	Tempos	N	Média	D. P.	Mínimo	Máximo

Dígito Símbolo	DIGSIM0	35	44.89	15.73	15.00	75.00
	DIGSIM1	42	50.43	14.54	17.00	78.00
	DIGSIM2	33	52.12	19.32	15.00	100.00
	DIGSIM3	22	46.32	15.74	24.00	72.00
	DIGSIM4	19	45.63	16.37	20.00	74.00
	DIGSIM5	2	36.50	0.71	36.00	37.00

	Tempos	N	Média	D. P.	Mínimo	Máximo

HAD Ansiedade	HADA0	35	5.69	3.48	0.00	15.00
	HADA1	42	4.76	3.07	0.00	11.00
	HADA2	34	5.32	3.73	0.00	14.00
	HADA3	22	4.14	4.31	0.00	15.00
	HADA4	19	4.53	3.53	0.00	13.00
	HADA5	2	3.50	0.71	3.00	4.00

	Tempos	N	Média	D. P.	Mínimo	Máximo

HAD Depressão	HADD0	50	5.18	3.74	0.00	15.00
	HADD1	42	5.31	4.31	0.00	15.00
	HADD2	34	4.29	3.66	0.00	14.00
	HADD3	22	4.68	4.41	0.00	13.00
	HADD4	19	4.11	4.14	0.00	12.00
	HADD5	2	3.50	0.71	3.00	4.00

	Tempos	N	Média	D. P.	Mínimo	Máximo

Memória Numérica OD	MNODET0	34	5.09	2.50	0.00	12.00
	MNODET1	42	5.48	2.24	2.00	12.00
	MNODET2	33	5.45	1.75	2.00	10.00
	MNODET3	22	5.64	2.48	0.00	11.00
	MNODET4	19	5.16	2.03	3.00	10.00
	MNODET5	2	5.00	1.41	4.00	6.00

Tabela 1 (cont). Estatísticas descritivas dos excluídos.

Variável	Resultados					
	Tempos	N	Média	D. P.	Mínimo	Máximo

Memória Numérica OI	MNOIET0	34	4.00	2.23	0.00	10.00
	MNOIET1	42	4.48	2.46	0.00	13.00
	MNOIET2	33	4.39	1.43	2.00	7.00
	MNOIET3	22	4.00	1.98	2.00	10.00
	MNOIET4	19	4.32	1.70	2.00	8.00
	MNOIET5	2	4.50	2.12	3.00	6.00

	Tempos	N	Média	D. P.	Mínimo	Máximo

Memória Lógica	AB0	33	8.92	3.33	2.00	16.00
	AB1	42	7.79	3.98	1.00	18.50
	AB2	33	8.50	3.81	0.00	18.00
	AB3	22	10.02	3.98	3.50	20.00
	AB4	19	9.58	4.21	2.00	19.50
	AB5	2	7.25	3.89	4.50	10.00

	Tempos	N	Média	D. P.	Mínimo	Máximo
Tempo Trilha A	TA0	30	46.63	19.00	21.00	101.00
	TA1	42	58.07	34.35	24.00	180.00
	TA2	33	49.76	23.10	20.00	120.00
	TA3	22	53.95	33.60	29.00	180.00
	TA4	19	52.21	35.67	20.00	180.00
	TA5	2	60.00	0.00	60.00	60.00
Tempo Trilha B	TB0	30	152.53	80.11	57.00	300.00
	TB1	39	123.08	58.26	50.00	300.00
	TB2	32	147.09	88.62	65.00	300.00
	TB3	22	160.64	89.13	45.00	300.00
	TB4	19	180.58	104.77	40.00	300.00
	TB5	2	200.00	141.42	100.00	300.00
Figura Rey C	REYC1	14	30.71	5.30	17.00	36.00
	REYC2	28	30.55	5.03	11.00	36.00
	REYC3	22	31.18	5.12	15.00	36.00
	REYC4	19	31.32	4.36	18.50	36.00
	REYC5	2	30.00	8.49	24.00	36.00
Figura Rey M	REYM1	14	17.82	7.02	4.00	30.00
	REYM2	28	17.54	6.44	0.00	30.00
	REYM3	22	18.50	5.70	7.50	27.50
	REYM4	19	19.45	7.00	5.00	30.00
	REYM5	2	15.75	6.01	11.50	20.00