



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIVHV**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**RELAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E O DESEMPENHO ATENCIONAL
EM PACIENTES ADULTOS VIVENDO COM HIV EM
ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL**

Mariana Beiral Hämmerle

**Rio de Janeiro
2020**

Mariana Beiral Hämmerle

**RELAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E O DESEMPENHO ATENCIONAL
EM PACIENTES ADULTOS VIVENDO COM HIV EM
ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL**

Dissertação submetida como
requisito parcial para
obtenção do Grau de Mestre
em infecção HIV/Aids e
Hepatites Virais na Área: HIV

Orientador:
Prof. Dr. Julio Cesar Tolentino Junior

Rio de Janeiro

2020

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

HH224 Hämmerle, Mariana Beiral
Relação entre depressão e o desempenho atencional em pacientes adultos vivendo com HIV em acompanhamento ambulatorial. / Mariana Beiral Hämmerle. -- Rio de Janeiro, 2020.
37 f.

Orientador: Julio Cesar Tolentino Junior.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2020.

1. HIV. 2. Depressão. 3. Atenção. I. Tolentino Junior, Julio Cesar, orient. II. Título.

Mariana Beiral Hämmerle

**RELAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E O DESEMPENHO ATENCIONAL
EM PACIENTES ADULTOS VIVENDO COM HIV EM
ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL**

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em **Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais** na Área de **DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM ___/___/___

Banca

Presidente: _____

Prof. Dr. Julio Cesar Tolentino Júnior

1º Examinador: _____

Prof. Dr. Jorge Francisco da Cunha Pinto

2º Examinador: _____

Prof. Dr. Luiz Felipe Araujo da Costa Pagotto

Suplente: _____

Prof. Dra. Karina Lebeis Pires

Suplente: _____

Prof. Dra. Marcelle Bottecchia

DEDICATÓRIA:

À Fátima e Dedê, família em forma de amor, de
cumplicidade e parceria. Devo tudo que sou e o que
conquistei a vocês.

À Marcinha, minha metade mais saltitante. Minha alegria
diária e companheira desde o primeiro segundo de vida.
Deus sabe que nosso laço vem do infinito.

Ao meu pai, que antes de partir, deixou um punhado de
alegria para sempre em meu coração.

**"Põe quanto és no mínimo que fazes."
Fernando Pessoa.**

AGRADECIMENTOS:

À minha família, vocês me ensinaram a voar, e me lembram diariamente o que é amor e parceria.

Ao Júlio Tolentino - mais do que orientador, inspiração. Obrigada por ter acreditado, por me estender a mão e me fazer maior. Todo o meu respeito e gratidão.

À Karina Lebeis pelo incentivo incansável, pelo exemplo de dedicação ao próximo e principalmente, por me ajudar e estar ao meu lado em todos os degraus pelos quais eu me aventurei.

Às outras professoras da neurologia, Regina Alvarenga, Claudia Vasconcelos, Glenda Lacerda e Denise Nicaretta obrigada por tanto aprendizado e pelo apoio.

À Deborah Sales, por ser amiga, parceira. Por puxar minhas orelhas e me abraçar logo depois.

À Denise, por todo carinho e torcida.

À Ana Lúcia Taboada, por ser professora, amiga, exemplo. Não poderia imaginar esse caminho sem a tranquilidade de saber que você está sempre por perto.

Ao Carlos Bruno, pela parceria, aprendizado e por todas as portas que me ajudou a abrir.

Ao Pedro e Greice. Nossas risadas ficarão guardadas em meu coração.

À Lari e Manu, minhas parceirinhas nessa jornada. Obrigada pela dedicação e comprometimento. Ao Marcos, obrigada por ter iniciado essa empreitada. Ao Fernando Brasil, pela dedicação e apoio fundamental aos nossos pacientes.

Aos colegas do mestrado que traçaram esse caminho comigo com apoio mútuo. Vocês tornaram tudo mais leve e divertido! Muito obrigada por toda ajuda.

À coordenação do mestrado, (mãe) Fabiana, Mônica e David que não medem esforços para nos ajudar e acolher.

À banca examinadora pela generosidade e dedicação ao aceitar este convite.

Ao Prof. Sergio Schmidt, obrigada por tornar esse trabalho possível. Seus estudos rompem horizontes.

Aos pacientes, vocês fazem o meu sonho se tornar realidade todos os dias.

À Deus, luz constante que ilumina meu caminho e nunca me deixa só.

"Se eu vi mais longe foi por estar sobre ombros de gigantes." Isaac Newton

RESUMO

Introdução: a infecção pelo HIV pode levar a alterações cognitivas e transtornos mentais, especialmente depressão. Pacientes deprimidos podem apresentar comprometimento da atenção, podendo ocasionar prejuízo na sua rotina e desempenho no trabalho. Diante da possível relação entre depressão e desempenho atencional em pessoas vivendo com HIV (PVHIV), este estudo visa avaliar se a depressão estaria associada a prejuízo da atenção nesta população. **Objetivo:** investigar se a depressão está associada a alteração no desempenho atencional de PVHIV. **Métodos:** estudo transversal com PVHIV em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle durante o período de março de 2018 a fevereiro de 2020. A atenção e seus subdomínios foram avaliados por meio do Teste Computadorizado de Atenção Visual (TCAVIS) com duração de 5 minutos. Foram analisados os seguintes subdomínios da atenção: erros de omissão – RO, (desatenção), respostas incorretas ou erros de comissão (impulsividade) - RI, tempo médio de reação - (estado de alerta, velocidade de processamento cerebral e resposta motora) e variabilidade do tempo de resposta - VTR (capacidade de sustentar a atenção ou concentração). Uma pontuação abaixo do percentil 5 em pelo menos uma destas 4 variáveis foi interpretada como alteração atencional significativo. Para o diagnóstico de episódio depressivo maior (EDM) foi usado o *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) versão 5.0. Aplicou-se o teste t de Student (ou Mann-Whitney), análise de correlação (Pearson ou Spearman) e teste qui-quadrado, através do SPSS 21®, considerando-se um α igual a 5%. **Resultados:** foram incluídos 154 PVHIV avaliadas, com idade entre 23 e 64 anos, com média de $45,8 \pm 11,4$ anos e predomínio do sexo masculino (58,4%, n=90). Alteração atencional significativa foi encontrada em 75,8% (n=116) das PVHIV. A prevalência de EDM foi de 26,6% (n=41). As PVHIV com EDM apresentaram alterações em todos os domínios de atenção, com prejuízo significativo nos RO ($F = 13,3$; $gl = 1/152$; $p < 0,001$) e VTR ($F = 4,8$; $gl = 1/152$; $p = 0,03$), inferindo *deficit* na atenção focada e concentração. **Conclusão:** houve elevada prevalência de prejuízo atencional em PVHIV. Nos pacientes com EDM, foi observado significativo aumento dos RO e VTR sugerindo um possível efeito da depressão em áreas cerebrais relacionadas especificamente à atenção focada e concentração. Isto poderia implicar em potencial prejuízo no desempenho no trabalho e nas atividades da vida diária dessa população.

Palavras-chave: HIV, Depressão, Atenção.

ABSTRACT

Introduction: HIV infection can lead to cognitive and psychiatric deficits, especially depression. Depressed patients may present impaired attention, which may cause damage to their routine and work performance. Given the possible relationship between depression and attentional performance in people living with HIV, the present study aims to assess whether depression would be associated with impaired attention in this population. **Objective:** investigate if depression is associated with attentional impairment in PLHIV. **Methods:** cross-sectional study with PLHIV in outpatient follow-up at Gaffrée and Guinle University Hospital during the period from March 2018 to February 2020. The attention and its subdomains were evaluated through the TCAvis with duration of 5 minutes per application. The following subdomains of attention were analyzed: omission errors (inattention) - RO, incorrect responses or commission errors (impulsiveness) - RI, mean reaction time (alert state, brain processing speed and motor response) and variability of reaction time - VTR (ability to sustain attention or concentration). A score below the 5th percentile on at least one of these 4 variables was interpreted as a significant attentional deficit. For the diagnosis of major depressive episode (EDM), the *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) version 5.0 was used. The *Student's t test* (or *Mann-Whitney*), correlation analysis (*Pearson* or *Spearman*) and chi-square test were analyzed using SPSS 21®, considering an α equal to 5%. **Results** 154 evaluated PLHIV were included, aged between 23 and 64 years, with a mean of 45.8 ± 11.4 years and predominantly male (58.4%, $n = 90$). Significant attentional deficit was found in 75.8% ($n=116$) PLHIV. The prevalence of EDM was 26.6% ($n = 41$). The PLHIV with EDM present alterations in all attention domains, with significant damage in the omission errors ($F = 13.3$; $gl = 1/152$; $p < 0.001$) and reaction time variability ($F = 4.8$; $gl = 1/152$; $p = 0.03$), inferring deficit in focused attention and concentration. **Conclusion:** there was a high prevalence of attentional impairment in PLHIV and with EDM. A significant increase in errors of omission and variability in response time was observed suggesting a possible effect of depression in brain areas specifically related to focused attention and concentration. This could imply a potential loss in performance at work and in the daily activities of this population.

Keywords: HIV, Depression, Attention.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagem de ressonância magnética de paciente apresentando demência associada ao HIV.

Figura 2 - Teste computadorizado de atenção visual (TCAvis) e os domínios da atenção analisados.

Figura 3 - Tela inicial de instrução do teste computadorizado de atenção visual (TCAvis).

Figura 4 – Amostra incluída no presente estudo.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Gráficos evidenciando a porcentagem de sexos masculinos e femininos vivendo com HIV (A), e PVHIV com e sem EDM (B).

Gráfico 2 - Gráfico evidenciando a porcentagem de comprometimento atencional significativo em cada domínio analisado no TCAvis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fatores de risco para comprometimento neurocognitivo associado ao HIV na era TARV.

Tabela 2 - Sinais e sintomas do HIV no SNC

Tabela 3 - Comparação das variáveis do TCAVís nos PVHIV com e sem EDM.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA: Análise de variância

CC: Comprometimento cognitivo

CID: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

CNA: Comprometimento neurocognitivo assintomático

CNAHIV: Comprometimento neurocognitivo associado ao HIV

CNL: Comprometimento neurocognitivo leve

CoefV: Coeficiente de variabilidade

CV: Carga viral

CVAT: Computerized Visual Attention Test

DAHIV: Demência associada ao HIV

DP: Desvio padrão

DSM: Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais, do inglês Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EDM: Episódio Depressivo Maior

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês human immune deficiency virus

HUGG: Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

IC: Intervalo de confiança

ISRS: Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

M: Média

MDE: Major depressive episode

MEEM: Mini exame do estado mental

MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: Razão de chance, do inglês odds ratio

PLHIV: People living with HIV

PVHIV: Pessoas vivendo com HIV

RC: Respostas corretas

RI: Respostas incorretas

RO: Respostas omitidas

RM: Ressonância magnética

SNC: Sistema Nervoso Central

TARV: Terapia antirretroviral

TC: Tomografia computadorizada

TCAVis: Teste computadorizado de atenção visual

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TNF: Fator de necrose tumoral, do inglês tumor Necrosis Factor

TR: Tempo médio de reação em milissegundos

VL: *Viral load* (carga viral)

VTR: variabilidade do tempo de resposta em milissegundos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO	3
2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	3
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	4
3.1. HIV NO SNC	4
3.1.1. Infecção a células específicas.....	5
3.1.2. Terapia antirretroviral	6
3.2. REPERCUSSÃO CLÍNICA DO HIV NO SNC	7
3.2.1. Fatores de risco	7
3.2.3. Diagnóstico	9
3.2.4. Manejo e prevenção	11
3.3. DEPRESSÃO NO HIV	12
3.4. COMPROMETIMENTO COGNITIVO NO PACIENTE COM DEPRESSÃO	14
3.5. TESTE COMPUTADORIZADO DE ATENÇÃO VISUAL (TCAVIS).....	19
3.6. MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW (MINI) ... Erro! Indicador não definido.	
4. MÉTODO.....	18
4.1. DELINEAMENTO DA PESQUISA	18
4.1.1 Critérios de inclusão	19
4.1.2 Critérios de exclusão	19
4.2. Avaliação pelo teste computadorizado de atenção visual (TCAvis).....	19
4.3. Avaliação do EDM pelo Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)	Erro! Indicador não definido.
4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	20
5. RESULTADOS	22
6. DISCUSSÃO.....	26
7. CONCLUSÃO	28
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
APÊNDICES.....	32
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	32
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SÓCIO DEMOGRÁFICO	34
ANEXOS.....	37

ANEXO A – M.I.N.I. 5.0 37

1. INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, em 2018, 37,9 milhões de pessoas viviam com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no mundo. Desse total, 9,26% estavam no continente americano (WORLD HEALTH ORGANIZATION). No Brasil, em 2017, 860.000 pessoas viviam com HIV. Em 2018, 53 mil novos casos de infecção por HIV surgiram no país, com 15 mil mortes associadas a esta doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

O HIV é um retrovírus, sexualmente transmissível, que leva a infecção sistêmica provocando imunodeficiência grave quando não tratada (PRICE, 2014). A introdução da terapia antirretroviral (TARV) na década de 90 reduziu à metade a taxa de mortalidade por síndrome da imunodeficiência adquirida, de modo que esses pacientes, caso sejam tratados corretamente, podem ter expectativa de vida normal (SAYLOR et al., 2016). Com a diminuição da mortalidade, a Aids se transformou de doença fatal em doença crônica, levando a uma série de outras implicações (ROJAS-CELIS et al., 2019). Apesar do avanço no tratamento e conhecimento clínico da doença, as manifestações neurológicas e deficits cognitivos ainda persistem. O HIV é a causa mais comum de deficit cognitivo em menores de 50 anos, e as manifestações neurológicas podem acometer até 70% dos pacientes ao longo da infecção. A identificação desse acometimento do sistema nervoso central (SNC) é fundamental para melhoria da qualidade de vida, além de influenciar diretamente a tomada adequada de TARV pelos pacientes (CHRISTO, 2010).

A infecção pelo HIV pode levar a deficits cognitivos, motores e comportamentais, principalmente em vigência de tratamento inadequado. Essas alterações podem se assemelhar a transtornos psiquiátricos pré-existentes, consequências de causas infecciosas ou medicamentosas (SINGER; THAMES, 2016).

No Brasil, as infecções como neurocriptococose e neurotoxoplasmose são comuns em PVHIV. Essas, são também causas de acometimento cognitivo e psiquiátrico (CHRISTO, 2010).

Entre os transtornos mentais que ocorrem em pacientes vivendo com HIV, destaca-se a depressão que, pelo estado de desânimo, pode levar a abandono do

tratamento (CHRISTO, 2010). Pacientes com depressão, também podem ter redução da capacidade de concentração com prejuízo das funções executivas, memória e capacidade de aprendizado (MACHADO et al., 2009).

Inúmeras são as causas que podem levar PVHIV ao desenvolvimento da depressão. Entre elas, a própria consequência da infecção viral no SNC, medo da morte, preconceito e discriminação por grande parte da sociedade, efeitos adversos da TARV e outras comorbidades associadas (NANNI et al., 2015).

O prejuízo no desempenho atencional tem relação com a gravidade da depressão na população em geral, sendo mais evidente em pacientes com indicação de internação hospitalar (MACHADO et al., 2009).

A atenção pode ser avaliada por meio de testes de performance contínua, como o TCAvis que avalia os subdomínios da atenção e é validado para uso clínico no Brasil (SIMÕES et al., 2018).

Diante da possível relação entre depressão e desempenho atencional, o presente estudo visa investigar se a depressão estaria associada a prejuízo da atenção e seus subdomínios em PVHIV. Do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo realizado para avaliar, por meio de teste computadorizado de atenção, o déficit atencional e seus domínios em PVHIV e depressão. O conhecimento desse cenário e a identificação da depressão são fundamentais para o tratamento correto e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

Investigar se a depressão está associada a alteração no desempenho atencional de PVHIV.

2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar o desempenho atencional em PVHIV em atendimento ambulatorial no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

Verificar a prevalência de depressão em PVHIV

Investigar se dados sociodemográficos são preditores da presença de EDM

Avaliar, pelo TCAvis, se PVHIV com EDM apresentam lentidão motora

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. HIV NO SNC

O HIV possui cópias do RNA viral e de proteínas necessárias para a sua replicação, como as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease. O HIV tem tropismo pelas células que expressam o receptor de CD4 na superfície, o que explica sua capacidade de infectar linfócitos T, macrófagos, células dendríticas e da micróglia. Estudos de anatomia patológica demonstram a presença de partículas virais em astrócitos, microglia, oligodendrócitos e, em menor proporção, neurônios (ROJAS-CELIS et al., 2019).

O vírus atinge o SNC no início da infecção, mas na maioria dos indivíduos, essa infecção é assintomática - sem queixas de cefaleia, ou sinais meníngeos (GRILL; PRICE, 2014). Cerca de oito dias após a infecção, o vírus já pode ser detectado no líquido e no tecido cerebral (CALCAGNO, 2016). Apesar do mecanismo de entrada do vírus no SNC ainda não ser totalmente esclarecido, acredita-se que ocorre por meio de monócitos ou linfócitos T CD4 infectados. Alguns estudos esclarecem ainda que o HIV pode alterar a permeabilidade da barreira hematoencefálica e há teorias que acreditam que partículas virais podem migrar livremente para o SNC (ROJAS-CELIS et al., 2019).

A neuro-invasão leva ao aumento da carga viral no líquido, resposta imune local com pleocitose e aumento de neopterinina (marcador de ativação imune derivado de macrófagos), alterações na ressonância magnética, como volume do putâmen e comprometimento neurocognitivo reversível em alguns pacientes. Com o passar dos meses, o processo inflamatório se intensifica, levando a danos neuronais crônicos causados pela produção de radicais livres tóxicos pelas células infectadas (CALCAGNO, 2016).

Uma vez instalado no SNC, o HIV pode causar neurotoxicidade, neurodegeneração e ativar resposta inflamatória crônica (ROJAS-CELIS et al., 2019). Essas complicações são causadas por quatro mecanismos principais: (1) efeitos diretos do HIV, como comprometimento neurocognitivo, (2) comprometimento imunológico, levando a infecções oportunistas, (3) resposta imune exacerbada ao TARV, como a síndrome da reconstituição imune, e (4) efeitos adversos do TARV,

como neuropatia periférica (SAYLOR, 2018). Por exemplo, no início da infecção, com contagem de CD4 > 500 células/L, as complicações se relacionam a infecção viral ou aos processos mediados pelo sistema imunológico. Na fase intermediária, CD4 entre 200-500 células/L, os efeitos adversos são oriundos de ações indiretas da resposta imunológica e dos efeitos da terapia antirretroviral. No estágio avançado, com CD4 menor que 200 células/L, as complicações neurológicas são consequência do conjunto de fatores descritos, associado a infecções oportunistas e/ ou neoplasias (ROJAS-CELIS et al., 2019).

3.1.1. Infecção a células específicas

a) Micróglia

A micróglia faz parte da resposta imune inata e suas células são os macrófagos do SNC. Apresentam funções relacionadas a resposta infecciosa, neuro inflamação e doenças degenerativas. A entrada do HIV na célula exige, além do receptor de CD4, outros receptores, como CCR3 e CCR5, ambos presentes na micróglia, explicando sua susceptibilidade à infecção viral. O CCR5 apresenta ainda associação com o desenvolvimento de demência (ROJAS-CELIS et al., 2019).

A hiperativação dessas células tem sido associada a doenças neurológicas como Alzheimer, Huntington e Parkinson além do comprometimento neurocognitivo associado ao HIV (CNAHIV) (ROJAS-CELIS et al., 2019). Essa deterioração neuro cognitiva se relaciona ao aumento de citocinas pró-inflamatórias e neurotoxinas que afetam os astrócitos e neurônios, levando a morte neuronal. Em pacientes infectados com HIV e apresentando demência, foi evidenciado aumento na concentração de fator de necrose tumoral (TNF) na micróglia e astrócitos. Do mesmo modo que no envelhecimento, a infecção pelo HIV leva a um estado pró inflamatório com liberação de citocinas inflamatórias como TNF e as interleucinas 8,6,1 (ROJAS-CELIS et al., 2019).

b) Macrófagos perivasculares

Os macrófagos compõem a barreira hematoencefálica, e semelhante à micróglia, são suscetíveis a infecção do HIV por apresentar receptores CD4 e CCR5. O HIV afeta o ciclo celular danificando o DNA e as proteínas ao induzir que macrófagos produzam substâncias relacionadas a indução de apoptose (ROJAS-CELIS et al., 2019).

c) Astrócitos

Os astrócitos são as células mais numerosas do SNC e participam da homeostase interferindo na estrutura dos neurônios, nos neurotransmissores e na concentração extracelular de potássio. Apesar de não apresentarem os receptores CD4 ou CCR5, podem-se detectar partículas virais em astrócitos cultivados, provavelmente a partir de mecanismos de endocitose e autofagia. Porém, diferentemente da micróglia e dos macrófagos, a replicação do HIV no astrócito é restrita, podendo o vírus se manter de forma latente nessas células (ROJAS-CELIS et al., 2019).

O dano cerebral na infecção do HIV relacionada ao astrócito ocorre pela produção de cicatriz (astroglíose) que inibe a regeneração axonal e migração celular, danificando o desenvolvimento neural. Além disso, os astrócitos podem alterar a barreira hematoencefálica, produzir e eliminar proteínas virais, aumentando o processo inflamatório e levando a mais dano neural (ROJAS-CELIS et al., 2019).

d) Oligodendrócitos

Oligodendrócitos são responsáveis pela mielinização dos axônios neuronais. Não possuem receptores CD4 e CCR5 e imagina-se que a maior parte dos danos causados pelo HIV nos oligodendrócitos ocorre pela liberação de proteínas virais de outras células infectadas (ROJAS-CELIS et al., 2019).

e) Neurônios

Os neurônios que expressam receptores de superfície como CCR5 e CCR3 e receptores de CD4 podem ser encontrados no cerebelo, tálamo, ponte e hipocampo, segundo alguns pesquisadores. Porém, ainda há dúvida sobre a capacidade do HIV infectar diretamente os neurônios, mas sabe-se que o dano neuronal ocorre por efeito de outras células infectadas podendo levar a apoptose (ROJAS-CELIS et al., 2019).

3.1.2. Terapia antirretroviral

O início da terapia antirretroviral tem efeitos benéficos inflamatórios, imunes e neurocognitivos (CALCAGNO, 2016). Porém, a TARV é incapaz de eliminar o reservatório latente do vírus, o que explica o ressurgimento do HIV em pacientes que abandonam o tratamento (ROJAS-CELIS et al., 2019). O número de fármacos não parece afetar a eficácia no SNC, pois esquemas otimizados e com três drogas não

tiveram vantagem sobre esquemas com menos fármacos. Há ainda, estudos demonstrando que o tratamento durante a infecção primária do HIV foi relacionado a redução da neopterina no líquido a níveis semelhantes à de indivíduos sem HIV, além de melhorar a função psicomotora (CALCAGNO, 2016).

O deficit neurocognitivo em pacientes com HIV ocorre pela própria infecção viral e resulta do comprometimento subcortical do cérebro (PINHEIRO et al., 2016; ROJAS-CELIS et al., 2019). Apesar de não haver cura para CNAHIV, a manutenção da carga viral em níveis baixos ajuda a melhorar a função cerebral dos pacientes. Entretanto, apesar dos efeitos benéficos, a TARV está associada a efeitos adversos no SNC. Como exemplo, pode-se citar efavirenz, estavudina, zidovudina e abacavir que estão associados a danos neurológicos. O efavirenz altera a qualidade do sono e pode levar a ansiedade e depressão, sobretudo na primeira semana de uso. Esses efeitos indesejáveis contribuem ainda para a má adesão do paciente ao tratamento (ROJAS-CELIS et al., 2019).

3.2. REPERCUSSÃO CLÍNICA DO HIV NO SNC

Estudos mostram que pode haver níveis altos de RNA viral no líquido mesmo após o início do tratamento direcionado. O motivo é a quebra da barreira hematoencefálica de forma precoce durante a infecção por HIV, tornando o tecido cerebral susceptível a dano e consequente comprometimento neurocognitivo (SAYLOR, 2018). Além disso, os casos de comprometimento neurocognitivo assintomático, apresentam duas a seis vezes mais chance de desenvolver CNAHIV, também devido ao envolvimento cerebral muito precoce que alguns pacientes apresentam após a infecção pelo HIV. Alterações de neuroimagem já podem ser identificadas cerca de 100 dias após a infecção, mesmo em pacientes assintomáticos (SAYLOR et al., 2016).

3.2.1. Fatores de risco

Não há como prever em que momento da infecção pode haver o desenvolvimento de CNAHIV, mas sabe-se que alguns fatores contribuem para sua ocorrência. Baixos títulos de CD4, fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, tabagismo, diabetes *mellitus*, obesidade e dislipidemia), idade maior que 50 anos e

abuso de metanfetamina são alguns dos fatores de risco bem definidos para maior comprometimento cognitivo (Tabela 1) (SAYLOR, 2018).

Tabela 1 - Fatores de Risco para CNAHIV na era TARV

Idade Avançada.

Nadir de Células TCD4 baixo.

Uso de drogas ilícitas.

Coinfecção com Hepatite C.

Fatores de risco para Doença Cerebrovascular: diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade.

Distúrbios do sono: insônia, apneia obstrutiva do sono, sono fragmentado.

Comorbidade psiquiátrica: depressão maior, transtorno de ansiedade, doença bipolar.

TARV, terapia antirretroviral; CNAHIV, comprometimento neurocognitivo associado ao HIV

Fonte: Fatores de risco para comprometimento neurocognitivo associado ao HIV. Adaptado de SAYLOR, D. *et al.* HIV- associated neurocognitive disorder - Pathogenesis and prospects for treatment. *Nature Reviews Neurology*, v. 12, n. 4, p. 234–248, 2016.

Estruturas cerebrais subcorticais são as regiões mais afetadas pelo HIV, causando deficits de atenção, aprendizagem, memória, dificuldade de processar informações e redução da capacidade de resolver problemas (PINHEIRO et al., 2016) (Tabela 2).

Tabela 2 - Sinais e sintomas do HIV no SNC

Cognitivo	<p>Perda de memória visuoespacial (ex: objetos em lugares trocados) e visuomotora, esquecimentos, dificuldade de concentração e atenção, lentidão de compreensão e processamento, dano na memória verbal (anomias)</p> <p>Tardios: desorientação temporal e espacial, mutismo.</p>
Motor	<p>Marcha atáxica, bradicinesia, fraqueza MMII*, declínio das habilidades motoras finas.</p> <p>Estágio inicial: lentidão de movimentos, tremor ocasional, marcha com pequenos passos.</p> <p>Estágio tardio: hiperreflexia, sinal de Babinski, pode haver polineuropatia.</p> <p>Estágio terminal: tetraplegia espástica, incontinência urinária e fecal.</p>
Emocional	<p>Perda da iniciativa (apatia), irritabilidade, mania, psicose de início recente.</p>
Comportamental	<p>Retardo psicomotor (ex: lentidão na fala ou no tempo de resposta), alterações de personalidade, afastamento de atividades sociais.</p>

Fonte: *MMII: Membros inferiores. Adaptado de Christo, P.P. et al. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e Aids. Rev Assoc Med Brasil, vol.56, no.2, São Paulo, 2010.

3.2.3. Diagnóstico

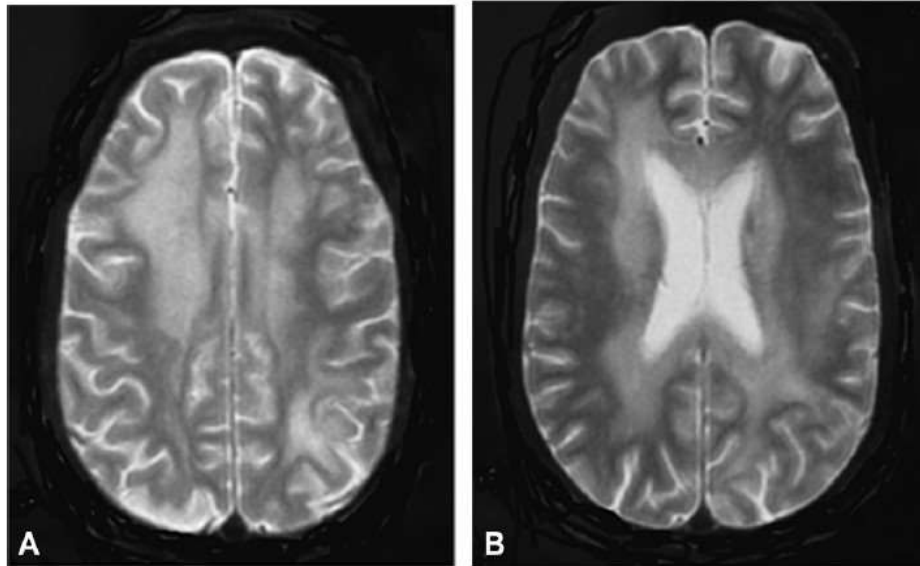
Os testes de rastreamento devem ser aplicados no paciente estável, fora da fase aguda. Algumas escalas úteis são a Escala de Demência do HIV, a Escala

internacional de Demência do HIV, e a bateria de teste computadorizada CogState que é mais sensível para detectar comprometimento cognitivo leve (SAYLOR, 2018). O mini exame do estado mental (MEEM), muito usado para demências corticais, como a demência de Alzheimer, não é sensível para demências subcorticais como a associada ao HIV (CHRISTO, 2010). Assim sendo, caso PVHIV apresente alterações significativas do MEEM, pode-se inferir que seu comprometimento cognitivo é ainda mais acentuado do que o evidente (AKENA; MUSISI; KINYANDA, 2010). A denominação de demência subcortical provém de estudos de neuroimagem e anatomia patológica e aproximam a demência do HIV às demências das doenças de Huntington e Doença de Parkinson (CHRISTO, 2010).

Como o CNAHIV é complicação do HIV, seu diagnóstico depende da confirmação da infecção viral - CNAHIV não possui biomarcadores específicos. Contudo, exames complementares são importantes para afastar diagnósticos diferenciais. As avaliações mais úteis são exames laboratoriais, análise líquórica e neuroimagem (GRILL; PRICE, 2014).

Um *screening* de deficit cognitivo deve ser feito, com investigação de acometimento tireoidiano, hipovitaminose de B¹² e sífilis. Níveis de CD4 mais baixos podem atentar para maior gravidade da demência. A neuroimagem descarta patologias do SNC como hematoma subdural, demência vascular, infecções oportunistas e leucoencefalopatia multifocal progressiva. O líquido pode ser normal ou apresentar pleocitose linfocítica leve com ou sem proteína elevada, sobretudo na infecção avançada pelo HIV. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) de crânio podem evidenciar atrofia cerebral desproporcional a idade, principalmente nos pacientes mais jovens. Deve-se lembrar, contudo, que esse achado pode estar relacionado a abuso de álcool e drogas e perdas nutricionais. Em casos graves pode haver ainda hipersinal na substância branca (FIGURA 1) (GRILL; PRICE, 2014; SAYLOR, 2018).

Figura 1 (A, B) - Imagem de ressonância magnética de paciente apresentando demência associada ao HIV. Notável anormalidade característica da substância branca central, generalizada e assimétrica.



Adaptado de: GRILL, M. F.; PRICE, R. W. *Central nervous system HIV - 1 infection*. 1. ed. [s.l.] Elsevier B.V., 2014. v. 123.

3.2.4. Manejo e prevenção

A escolha de terapias antirretrovirais com maior penetrância no S

NC para controlar o CNAHIV é controversa devido à potencial neurotoxicidade dessas drogas. O início precoce do TARV deve ser instituído, apesar do estudo "*Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment*" só ter evidenciado benefício relacionado a progressão da Aids, sem melhora neurocognitiva. Além do tratamento com TARV, deve-se agir nos fatores de risco modificáveis para demência como qualidade do sono e abuso de substâncias (SAYLOR, 2018).

O rastreio de depressão é obrigatório, visto que esse estado piora o comprometimento cognitivo e a adesão medicamentosa. Sugere-se monitoramento regular da função cognitiva a cada seis meses com as escalas de demência (SAYLOR, 2018).

Atualmente, não há tratamento direcionado para o CNAHIV, mas estudos com paroxetina, insulina intranasal e antagonista do receptor de quimiocina CCR5 estão em curso (SAYLOR, 2018).

3.3. DEPRESSÃO NO HIV

A depressão é a complicação neuropsiquiátrica mais comum em pacientes com HIV e estes podem ter risco até duas vezes maior de desenvolvê-la (NANNI et al., 2015). No contexto mundial, a maior prevalência está na América do Sul, com cerca de 44% dos pacientes, enquanto na Europa a prevalência é de apenas 22% (REZAEI et al., 2019).

Estudos indicam, que mulheres que vivem com HIV possuem taxa de depressão ao longo da vida estimada em 32,4%, contra 22,9% da população sem HIV. O nível de gravidade foi classificado como grave em 80% dessas mulheres, mostrando que além de mais comum, a depressão em mulheres HIV é também um transtorno grave (RUBIN; MAKI; RUBIN, 2019).

Pacientes com depressão iniciam TARV com células CD4 mais baixas e níveis mais elevados de carga viral em comparação com pacientes sem transtornos depressivos. Além disso, sintomas depressivos foram associados a baixa adesão de TARV.

A união de baixa adesão ao tratamento e depressão pode levar a um risco quase seis vezes maior de mortalidade (HODA BADR, CINDY L. CARMACK, DEBORAH A. KASHY, MASSIMO CRISTOFANILLI, 2011).

Outro ponto relevante é que entre PVHIV, a depressão tem sido associada ao abuso de substâncias ilícitas e risco de suicídio, sobretudo em pacientes com idade avançada, sexo masculino, uso de drogas injetáveis e estágio clínico avançado (HODA BADR, CINDY L. CARMACK, DEBORAH A. KASHY, MASSIMO CRISTOFANILLI, 2011).

Podendo ocorrer em todas as fases da infecção por HIV, o diagnóstico de depressão nesses pacientes é desafiador porque sintomas como fadiga, anorexia, apatia, e distúrbios do sono podem ser causados pela própria viremia. Além disso, esses pacientes podem apresentar comorbidades associadas como hipotireoidismo e

insuficiência adrenal, e dificultar o diagnóstico (SINGER; THAMES, 2016). Outra dificuldade é que a depressão pode ser um sintoma inicial da demência associada ao HIV. Nesse contexto, a utilização de testes neuropsicológicos pode ser útil para identificar comprometimento neurocognitivo e melhor caracterizar o quadro clínico. Os sintomas mais comuns na depressão associada a demência do HIV são insônia, anedonia, inapetência, comprometimento psicomotor, fadiga e prejuízos na atenção e concentração. Por outro lado, apatia e anedonia pela manhã são mais frequentemente causadas por uma desordem depressiva (NANNI et al., 2015).

O diagnóstico clínico de depressão deve ser baseado em critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM- V) (*American Psychiatric Association*, 2014). Exige critérios específicos como humor deprimido persistente ou anedonia associado a pelo menos três sintomas adicionais como distúrbios de sono, sentimentos excessivos de culpa ou inutilidade, perda de energia, dificuldade de concentração, alterações de apetite ou peso, lentidão ou agitação psicomotora e tentativa de suicídio (HODA BADR, CINDY L. CARMACK, DEBORAH A. KASHY, MASSIMO CRISTOFANILLI, 2011).

Um instrumento rápido e prático que pode ser usado como pesquisa de episódio depressivo maior (EDM) é o *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) (SHEEHAN, V. D, 1998). O MINI foi desenvolvido em Paris e já tem validação aprovada para o português desde 2000 (AMORIM, 2000). É um questionário simples, que pode ser utilizado por clínicos, generalistas, e na atenção básica, aplicado por examinador treinado. Por ser dicotomizado apresentando respostas sim ou não, é questionário breve, podendo ser respondido em poucos minutos. Apresenta questões iniciais que abordam os critérios obrigatórios (humor deprimido e anedonia), já permitindo a exclusão do diagnóstico no caso de resposta negativa (AMORIM, 2000). O estudo de validação para o português mostrou que o MINI apresenta qualidade comparável a outros questionários mais longos, sendo, portanto, o instrumento usado neste presente estudo para pesquisa de EDM (AMORIM, 2000).

Outro ponto relevante, é que algumas drogas pertencentes ao TARV apresentam como efeito adverso comportamento depressivo, além de distúrbios de sono. Diante desse contexto, as associações americanas e europeias ressaltam a

importância do rastreamento da depressão em PVHIV e triagem a cada um ou dois anos para identificação e tratamento adequado da depressão. (NANNI et al., 2015).

Do ponto de vista bioquímico, as interleucinas 1, que ativam a resposta imune, parecem ser fundamentais para explicar padrão de sintoma associado a isolamento social, humor deprimido, e comportamento típico de quem se sente doente. Do mesmo modo, marcadores de ativação imune, como a neopterinina, parecem predizer sintomas depressivos em PVHIV. Além disso, PVHIV com depressão apresentam maior degradação de triptofano, sabidamente precursor da serotonina. Taxas mais baixas de triptofano levam a redução da síntese de serotonina, com importante implicação no quadro depressivo (HODA BADR, CINDY L. CARMACK, DEBORAH A. KASHY, MASSIMO CRISTOFANILLI, 2011).

Estudos apontam que inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos são adequados para o tratamento da depressão em pacientes com HIV. Pelo menor índice de efeitos adversos, a fluoxetina e paroxetina, exemplos de ISRS, são comumente preferidos (SINGER; THAMES, 2016). Das drogas mais novas, a venlafaxina é uma boa opção (HODA BADR, CINDY L. CARMACK, DEBORAH A. KASHY, MASSIMO CRISTOFANILLI, 2011). Já os tricíclicos podem ser usados na presença concomitante de dor neuropática, e a bupropiona, que possui ação antidepressiva dopaminérgica e adrenérgica, deve ser evitada por interagir com o ritonavir e efavirenz (SINGER; THAMES, 2016). Estudos limitados sugerem ainda que testosterona, estimulantes e desidroepiandrosterona podem ser úteis no manejo da fadiga, comprometimento cognitivo e depressão, enquanto haloperidol e clorpromazina podem ser escolha para delírio nos PVHIV. É sabido também que o apoio psicológico melhora os sintomas depressivos e a terapia cognitiva e terapia cognitivo comportamental são sugeridas (NANNI et al., 2015).

3.4. COMPROMETIMENTO COGNITIVO NO PACIENTE COM DEPRESSÃO

O comprometimento cognitivo (CC) é uma complicação importante nos pacientes que vivem com HIV e leva à redução da funcionalidade e qualidade de vida. A gravidade da depressão se relaciona a deficits na memória episódica, função executiva, velocidade de processamento e atenção. Além disso, os deficits cognitivos podem persistir, mesmo com o tratamento da depressão. Sabe-se que a neuroinflamação, o prejuízo na neurogênese, e disfunção do eixo adrenal-

hipotalâmico da hipófise, presentes na depressão, contribuem para o CC (RUBIN; MAKI; RUBIN, 2019).

A atenção é estabelecida de acordo com vários subdomínios, como alerta, atenção sustentada, atenção concentrada e atenção executiva (impulsividade / hiperatividade). O desempenho atencional pode ser avaliado usando testes de desempenho contínuos, como o teste computadorizado de atenção visual (TCAvis) (SIMÕES et al., 2018).

Estudos revelam alterações visuoespaciais, deficit na memória imediata e deficit atencional na depressão. Há ainda, deficiência em todos os domínios de atenção que permanece na remissão do transtorno psiquiátrico e piora com a gravidade da depressão. Sabe-se ainda, que os componentes da cognição são afetados de acordo com as características de cada paciente. No caso de depressão associada a transtornos psicóticos, há maior prejuízo na velocidade de precisão. Além disso, há associação entre o desempenho psicomotor e a atenção, enfatizando que o atraso psicomotor pode revelar o grau do prejuízo cognitivo em pacientes depressivos. Isso confirma a interdependência entre os sistemas cognitivos e motor, e ambos são afetados pela depressão (MACHADO et al., 2009).

Um outro ponto, é considerar que pacientes portadores de depressão comumente usam algum tipo de medicamento que, por seus efeitos adversos, podem interferir em aptidões motoras e cognitivas (MACHADO et al., 2009).

3.5 TESTE COMPUTADORIZADO DE ATENÇÃO VISUAL (TCAvis)

O TCAvis é teste de *performance* contínua com validação nacional, usado para avaliar o desempenho atencional. Ele independe da linguagem, grau de inteligência e não há efeito de aprendizado durante a sua realização. As variáveis analisadas são a atenção visual central, impulsividade motora, tempo de reação visual e variabilidade do tempo de reação visual. Essa análise é feita por meio das variáveis:





- respostas corretas (RC)
- respostas omitidas (RO)
- respostas incorretas (RI) ou erros de comissão

- tempo médio de reação em milissegundos (TR)
- variabilidade do tempo de resposta em milissegundos (VTR)

O RO se associa a atenção central a estímulos visuais, o RI se relaciona a impulsividade motora, o TR avalia a velocidade de processamento cerebral, e o VTR avalia a concentração, de acordo com a capacidade de sustentar a atenção (**Figura 2**) (SCHMIDT, 2009; SIMÕES et al., 2018).

Figura 2 - Teste computadorizado de atenção visual (TCAvis) e os domínios da atenção analisados.

Teste computadorizado de atenção visual (TCAvis)

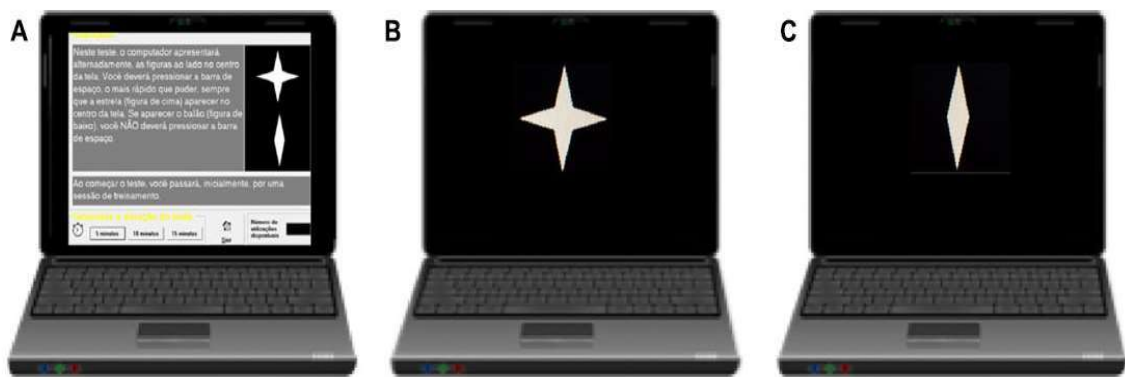
- respostas corretas (RC)
- respostas omitidas (RO):  atenção central e focada a estímulos visuais
- respostas incorretas (RI):  impulsividade motora a estímulos visuais
- tempo médio de reação em milissegundos (TR):  velocidade de reação motora a estímulos visuais, relacionada ao estado de alerta e velocidade de processamento cerebral
- variabilidade do tempo de reação em milissegundos (VTR):  capacidade de sustentar a atenção – concentração

Fonte: Desenvolvido pelo autor.

O TCAvis é composto por 360 estímulos. Estes estímulos são subdivididos em blocos de 20, podendo o intervalo entre estímulos ser de 1, 2 ou 4 segundos. São seis sequências com um total de 60 estímulos cada. As sequências pares são consideradas de alta frequência porque possuem 16 estímulos alvo, ou seja, 80% de probabilidade de alvo. Já as sequências ímpares são de baixa frequência, com quatro (20%) estímulos alvo em cada grupo de 20 estímulos. Todos os estímulos aparecem,

em sequência, no centro da tela do computador, tendo um tempo de duração de 250 milissegundos. Tanto estrela como balão são de cor branca, com o fundo da tela preto.

Figura 3 (A, B, C) - Tela inicial de instrução do teste computadorizado de atenção visual (TCAvis). O teste começa com as seguintes instruções na tela (A): “Neste teste, o computador apresentará, alternadamente, as figuras ao lado no centro da tela. Você deverá pressionar a barra de espaço o mais rápido que puder, sempre que a estrela (figura de cima) aparecer no centro da tela. Se aparecer o balão (figura de baixo), você NÃO deverá pressionar a barra de espaço”. A estrela (B) representa o alvo correto, e o balão (C) o estímulo incorreto. Modificado de (SCHMIDT et al., 2019).



De modo prático, o percentual de alvos omitidos – RO - indica o número de vezes que a estrela apareceu, mas o paciente não respondeu. O percentual de erros de comissão/ resposta incorreta – RI - indica o número de vezes que o indivíduo apertou o botão espaço, mas nenhuma estrela apareceu na tela. O tempo médio de reação em milissegundos - TR - mede o tempo entre a apresentação do estímulo e a resposta, e a variabilidade do tempo de reação - VTR - avalia capacidade de manter a atenção, concentração.

Uma pontuação abaixo do percentil 5 em uma ou mais avaliações do teste, foi interpretada como deficit atencional – TCAvis positivo (SCHMIDT et al., 2019).

3.6 Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)

O MINI é um questionário amplamente difundido, de rápida utilização, que pode ser facilmente administrado por entrevistadores treinados. Sua aplicação demora de 15 a 30 minutos e apresenta alta sensibilidade e especificidade para identificação do EDM, de acordo com os critérios diagnósticos da quarta edição do

Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM) e da décima revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID). Pode ser usado na população geral e na PVHIV (AMORIM, 2000; CHOI et al., 2015). A avaliação do questionário ocorre por meio de perguntas que apresentam como opções de resposta apenas “sim” e “não”. Inicialmente o paciente é questionado sobre como se sentiu nas últimas duas semanas, com as duas primeiras perguntas se relacionando aos critérios obrigatórios (critérios maiores) para diagnóstico do EDM. Em seguida, há sete perguntas que envolvem os critérios menores. Para o diagnóstico de episódio depressivo maior atual, o paciente precisa responder “sim” a pelo menos 2 critérios maiores e 3 menores ou 1 maior e 4 menores (LECRUBIER et al., 2002).

4. MÉTODO

4.1. DELINEAMENTO DA PESQUISA

O presente estudo teve aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) sob número de CAAE:27924819.8.0000.5258.

Trata-se de estudo transversal com PVHIV em acompanhamento ambulatorial no HUGG. No dia da consulta médica regular, os pacientes eram formalmente convidados a participarem deste projeto de pesquisa através da assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) - **(Apêndice A)**. Caso estivessem de acordo, através da assinatura do TCLE, eram encaminhados para uma sala de atendimento ambulatorial para que fossem submetidos ao protocolo desta pesquisa. A pesquisa ocorreu em diferentes dias de ambulatório e consistiu em preenchimento de um questionário com coleta de dados sócio-demográficos **(Apêndice B)**, que incluiu dados como identificação, idade, escolaridade, sexo, cor, data diagnóstico HIV/Aids, início da TARV. A atenção e seus subdomínios foram avaliados através do TCAvis com duração de 5 minutos. Foram analisados os seguintes subdomínios da atenção: erros de omissão – RO (desatenção), respostas incorretas - RI - ou erros de comissão (impulsividade), tempo médio de reação - TR - (estado de alerta, velocidade de processamento cerebral e resposta motora) e variabilidade do tempo de resposta

- VTR - (capacidade de sustentar a atenção ou concentração). Além do questionário sóciodemográfico e do TCAvis, foi aplicado o MINI versão 5.0 (Anexo A) para diagnóstico de EDM. Os pacientes diagnosticados com depressão foram encaminhados para atendimento e tratamento especializado com médico psiquiatra no ambulatório do HUGG.

4.1.1 Critérios de inclusão

Pacientes comprovadamente portadores do HIV, de ambos os sexos, com idade entre 20 e 65 anos, em uso de TARV, acompanhados no ambulatório de imunologia do HUGG, que compreenderam e assinaram o TCLE.

4.1.2 Critérios de exclusão

Aqueles cujas condições médicas impossibilitaram a compreensão ou realização dos testes (como estado confusional agudo, afasia, rebaixamento do nível de consciência, deficit motor ou visual); estarem em uso de algum psicotrópico (ansiolítico, antidepressivo ou neuroléptico).

4.2. AVALIAÇÃO PELO TESTE COMPUTADORIZADO DE ATENÇÃO VISUAL (TCAVIS)

Todos os pacientes da pesquisa realizaram o TCAvis durante cinco minutos por meio de um *laptop*, sistema operacional *Windows*. A aplicação do teste ocorreu em sala próxima ao ambulatório de imunologia do HUGG, em ambiente silencioso, com a presença apenas do examinador e paciente. A distância entre o monitor e os olhos do paciente era de aproximadamente 50 centímetros. Antes de iniciar o teste, o examinador orientou o paciente a pressionar a barra de espaço do teclado do *laptop*, o mais rápido possível, sempre que aparecesse a estrela na tela. Quando aparecesse o balão, não era para apertar a barra de espaço (FIGURA 3). Após a explicação, o paciente realizava um treinamento prático para tirar qualquer dúvida que poderia existir antes do início do teste. Cada paciente só realizou o teste uma única vez.

O paciente era instruído a utilizar a mão dominante e deveria manter o dedo indicador desta mão apoiada na barra de espaço do teclado e apertá-la, o mais rápido possível, ao aparecer do estímulo-alvo (estrela).

4.3. PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO SÓCIODEMOGRÁFICO E AVALIAÇÃO PELO MINI

Após o paciente realizar o TCAvis, o examinador prosseguia com o protocolo de pesquisa e iniciava o preenchimento do questionário sociodemográfico. O paciente era informado sobre a confidencialidade dos dados coletados.

Em seguida, na mesma sala de ambiente tranquilo, o examinador treinado aplicava o MINI versão 5.0 (Anexo A) para diagnóstico de EDM. O examinador estava disponível para esclarecer qualquer dúvida do paciente relacionada ao questionário, garantindo entendimento das perguntas realizadas.

4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística, foi utilizado o software SPSS 21®. Os resultados foram expressos em média (M) e desvio padrão (DP). A distribuição das variáveis contínuas foi analisada por histograma e teste de normalidade de *Kolmogorov-Smirnov*.

Para a comparação entre as amostras independentes com variáveis contínuas de distribuição normal (idade, tempo de diagnóstico de HIV e valores de CD4), utilizou-se o teste t de *Student*.

As correlações entre variáveis contínuas de distribuição normal foram analisadas através do coeficiente de correlação parcial de Person, controlados pelo sexo e idade.

O teste qui-quadrado foi utilizado para verificar a existência de associação estatisticamente significativa entre as seguintes variáveis categóricas: EDM e sexo.

Foi realizada regressão logística binária para analisar se variáveis independentes (sexo, HIV, escolaridade, raça, orientação sexual e carga viral indetectável) seriam considerados preditores da presença de EDM (variável dependente).

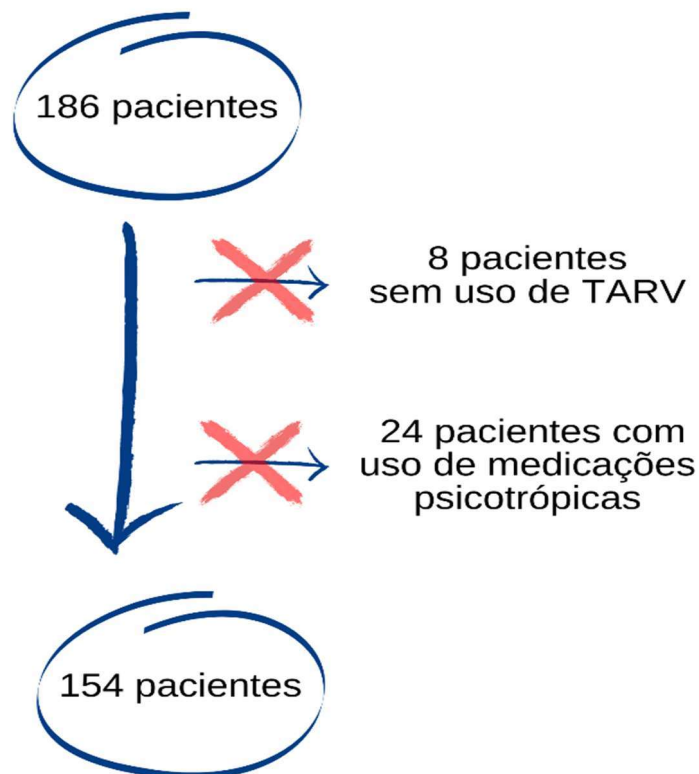
A análise de variância (ANOVA) univariada foi utilizada para verificar se as médias de cada variável do TCAvis (percentual do RO, percentual do RI, TR e VTR) apresentariam diferenças significantes.

Os dados foram apresentados com seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%), com cálculo das razões de chance ou *odds ratio* (OR). Todas as análises consideraram um α igual a 5%.

5. RESULTADOS

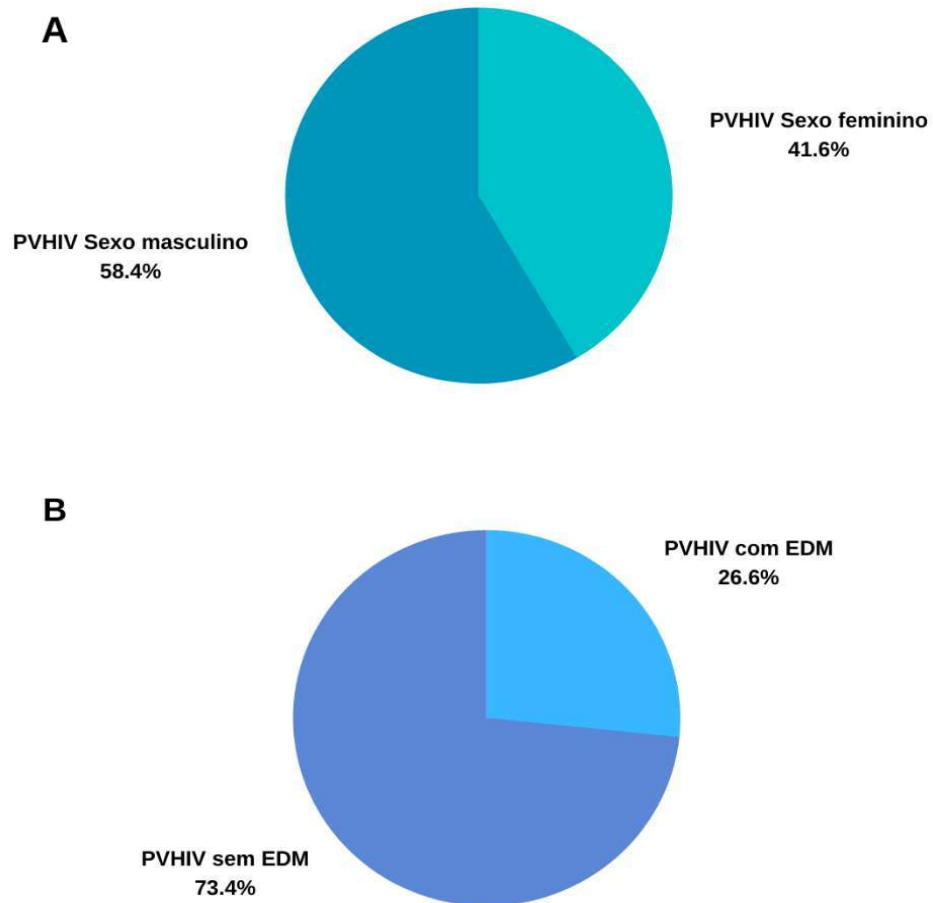
De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, foram analisados 154 dos 186 pacientes avaliados durante o período de março de 2018 a fevereiro de 2020. Foram excluídos 8 por não estarem em uso de TARV e 24 pelo uso de medicações psicotrópicas (Figura 4).

Figura 4 - Amostra estudada após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.



Na amostra estudada, foi observada predominância do sexo masculino ($n=90$; 58,4%) (Gráfico 1). A idade variou entre 23 e 64 anos, com média de $45,8 \pm 11,4$ anos. O tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV foi $11,4 \pm 6,4$ anos, sem diferença significativa entre os gêneros.

Gráfico 1 - Gráficos evidenciando a porcentagem de pacientes dos sexos masculinos e femininos vivendo com HIV (A), e PVHIV com e sem EDM (B).

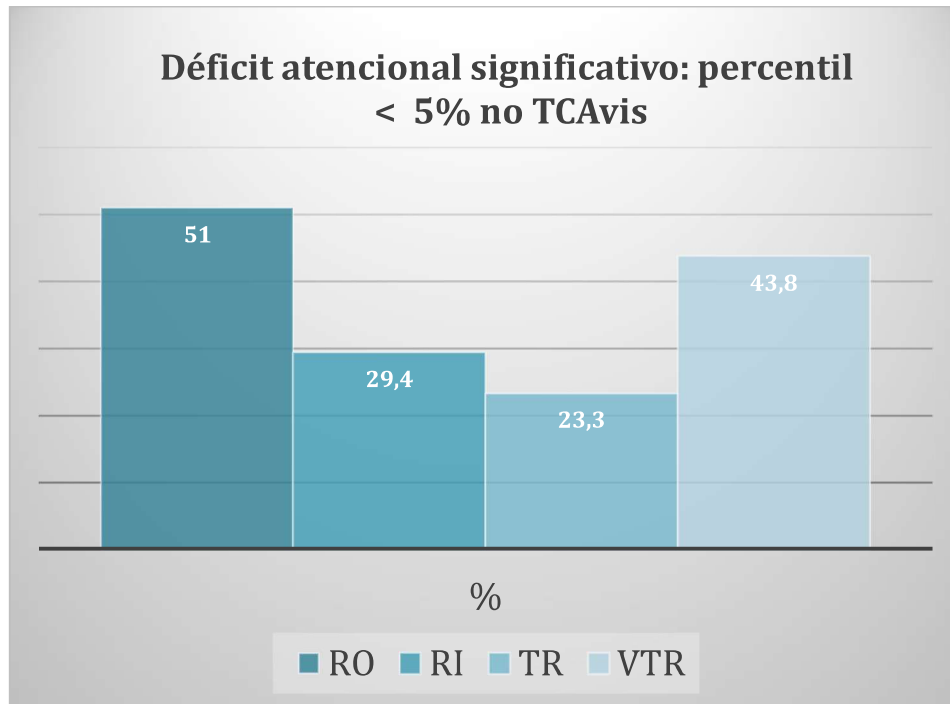


Fonte: Ambulatório de imunologia do HUGG.

Em toda amostra, a dosagem de CD4 apresentou um valor médio de 609,2 células/mm³ e 76 % (n=117) apresentou carga viral (CV) indetectável.

Deficit atencional significativo (“TCAvis alterado”) foi encontrado em 75,8% (n=116) PVHIV. A prevalência de alteração significativa (percentil <5) no RO (%), RI (%), TR (ms) e VTR (ms) foi de 51,0%, 29,4%, 23,3% e 43,8%, respectivamente (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Gráfico evidenciando a porcentagem de comprometimento atencional significativo em cada domínio analisado no TCAvis.



Fonte: Ambulatório de imunologia do HUGG.

Ao controlar pelo sexo e idade, não houve correlação entre as variáveis do TCAvis e o tempo de diagnóstico de HIV.

Foi encontrado EDM em 41 PVHIV (26,6%) (Gráfico 1). A prevalência de EDM entre homens e mulheres foi de 17,7% e 37,7%, respectivamente (OR=2,7; IC95%:1,3-5,8; p=0,005).

Na regressão logística binária, a idade, tempo de diagnóstico de HIV, escolaridade (dicotomizada), raça, orientação sexual e carga viral indetectável não foram considerados preditores da presença de EDM (variável dependente).

Ao comparar as médias das variáveis do TCAvis entre os dois grupos, os PVHIV com EDM apresentam valores maiores em todas estas variáveis (Tabela 3). Contudo, na análise univariada para cada variável foi demonstrado que a presença de EDM afeta significativamente apenas os RO (F = 13,3; gl = 1/152; p < 0,001) e VTR (F = 4,8; gl = 1/152; p =0,03).

Tabela 3 - Comparação das variáveis do TCAvis nos PVHIV com e sem EDM.

Variáveis	Sem EDM (n=113)		EDM (n=41)	
	M	EP	M	EP
Erros de Omissão (%)	2,3	0,3	7,1	1,9
Erros de Comissão (Resposta incorreta) (%)	3,7	0,3	5,6	1,3
Tempo de Reação (ms)	462	8,8	493	18,3
Variabilidade do Tempo de Reação (ms)	120,9	6,7	151,2	15,5

Nota: PVHIV- Pacientes vivendo com HIV. EDM – Episódio Depressivo Maior. M - Média. EP - Erro padrão da média.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo realizado em PVHIV em acompanhamento ambulatorial no HUGG, 26,3% apresentaram EDM. Em estudo realizado em 2007 com 228 PVHIV em São Paulo- Brasil, foi encontrado 27,6% de indivíduos com sintomas de depressão- achado semelhante ao do nosso trabalho (REIS; BENEDITA; TELES, 2011). Há ainda estudo realizado com 115 pacientes com HIV/Aids no Pará que evidenciou prevalência de EDM de 31,3% (BOSAIPO; BORGES; JURUENA, 2017; OLIVEIRA ELL de, 2009). Esse valor é extremamente preocupante, visto que as taxas de depressão no mundo variam entre 4 a 10 % na população geral (OLIVEIRA ELL de, 2009; REIS; BENEDITA; TELES, 2011).

O mesmo estudo paulista também descreveu diferenças estatisticamente significantes entre homens e mulheres, com 20,5% dos homens e 36% das mulheres apresentando depressão. De modo similar, nós encontramos uma prevalência de EDM em 17,7% dos homens e 37,7% das mulheres (REIS; BENEDITA; TELES, 2011). Esses dados são consistentes com achados mundiais, que corroboram o maior acometimento de mulheres vivendo com HIV/Aids e EDM (DUBÉ et al., 2005; PAULINA FREITAS, ANDRÉ FERNANDES, 2018). Além de mais comum, estudos comprovam que a depressão em mulheres vivendo com HIV é também um transtorno mais significativo, com até 80% dos casos sendo de depressão grave (RUBIN; MAKI; RUBIN, 2019).

Corroborando estudos prévios, não encontramos relação entre carga viral indetectada, imunodeficiência e EDM (OLIVEIRA ELL de, 2009).

Com relação às variáveis estudadas no TCAvis, foi observado deficit atencional significativo, em 75,6% dos PVHIV. Numa população saudável, espera-se que o deficit atencional encontrado seja de até 20% (SCHMIDT et al., 2019), valor muito menor do que o encontrado nos pacientes com HIV/Aids da amostra avaliada neste estudo. Comparando os PVHIV que possuem e que não possuem depressão (tabela 3), os pacientes com EDM apresentaram desempenho atencional pior em todas as variáveis analisadas. Então, na nossa amostra, pacientes com EDM apresentaram redução na atenção focada (RO) e concentração (VTR), aumento na impulsividade (RI) e redução da velocidade de processamento cerebral (TR). Contudo,

a presença de EDM afetou significativamente apenas as RO (atenção focada) e VTR (atenção sustentada ou concentração).

O HIV no SNC leva a prejuízo de neurônios do *córtex* frontal, áreas periventriculares, corpo caloso, cápsula interna, comissura anterior e trato óptico, com lesões que levam a atrofia cerebral e desmielinização (CHRISTO, 2010). Desse modo, há áreas em comum na fisiopatologia da depressão, infecção pelo HIV e desempenho atencional. O acometimento do *córtex* pré frontal se relaciona a deficit atencional e de função executiva (DUBÉ et al., 2005).

Alguns estudos sugerem que pacientes deprimidos apresentam comprometimento motor, traduzido em maior tempo para execução das tarefas (MACHADO et al., 2009). Entretanto, não houve influência dessa lentidão motora no nosso trabalho, pois o tempo de reação não foi significativamente diferente entre os PVHIV com e sem EDM.

Um ponto de limitação do estudo é não ter avaliado a ocorrência simultânea de transtornos de humor nos pacientes depressivos, como o Transtorno Bipolar, o que poderia influenciar na resposta atencional desses pacientes ao TCAvis.

7. CONCLUSÃO

No presente estudo, foi encontrada elevada prevalência de EDM, com predomínio no sexo feminino. Orientação sexual, idade, tempo de diagnóstico de HIV, escolaridade, raça e carga viral não foram preditores de EDM.

Foi evidenciado comprometimento atencional significativo das PVHIV, com prevalência de 75,8%. A presença de EDM afetou todos os subdomínios da atenção, com prejuízo significativo nos RO e VTR, sugerindo comprometimento na atenção focada e concentração. Não foi encontrada lentidão motora significativa nos PVHIV com depressão, visto que não se observou aumento significativo do TR no grupo com EDM.

Esses achados destacam a alta prevalência de EDM e deficit atencional em PVHIV. O diagnóstico precoce e reconhecimento desse cenário são fundamentais no manejo clínico. Vigilância e introdução do uso de TARV, início de psicotrópicos e psicoterapia são exemplos de medidas que podem melhorar o desempenho profissional e a qualidade de vida dos pacientes.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKENA, D. H.; MUSISI, S.; KINYANDA, E. A comparison of the clinical features of depression in HIV-positive and HIV-negative patients in Uganda. **African Journal of Psychiatry (South Africa)**, v. 13, n. 1, p. 43–51, 2010.
- American Psychiatric Association. (2014). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5** (5a ed.; M. I. C. Nascimento, Trad.). Porto Alegre, RS: Artmed.
- AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. v. 22, n. 3, 2000.
- BOSAIPO, N. B.; BORGES, V. F.; JURUENA, M. F. Transtorno bipolar: Uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. **Medicina (Brazil)**, v. 50, p. 72–84, 2017.
- CALCAGNO, A. Treating HIV Infection in the Central Nervous System. **Drugs**, 2016.
- CHOI, S. K. Y. et al. Validation of Six Short and Ultra-short Screening Instruments for Depression for People Living with HIV in Ontario : Results from the Ontario HIV Treatment Network Cohort Study. p. 1–20, 2015.
- CHRISTO, P. P. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e AIDS. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 2, p. 242–247, 2010.
- DUBÉ, B. et al. Examen critique Neuropsychiatric manifestations of HIV infection and AIDS. v. 30, n. 4, p. 237–246, 2005.
- GRILL, M. F.; PRICE, R. W. **Central nervous system HIV-1 infection**. 1. ed. [s.l.] Elsevier B.V., 2014. v. 123.
- HODA BADR, CINDY L. CARMACK, DEBORAH A. KASHY, MASSIMO CRISTOFANILLI, AND T. A. R. Challenges in Addressing Depression in HIV Research: Assessment, Cultural Context, and Methods. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2011.
- LECRUBIER, Y. et al. M.I.N.I. 5.0.0 Versão Brasileira / DSM IV / Atual (Junho, 2002). 2002.
- MACHADO, N. et al. Transtorno depressivo maior: Avaliação da aptidão motora e da atenção. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 58, n. 3, p. 175–180, 2009.

- NANNI, M. G. et al. Depression in HIV Infected Patients: A Review. **Current Psychiatry Reports**, v. 17, n. 1, p. 1–11, 2015.
- OLIVEIRA ELL de, BEZERRA BP, BLOIS ACN, MACHADO DP, FILHO, SARDINHA e ISC. Depressão em pacientes com HIV/AIDS. 2009;
- PAULINA FREITAS, ANDRÉ FERNANDES, P. M. Depressão em pacientes HIV positivos: a realidade de um hospital português. **Scientia Médica Review**, v. 27, n. 1, p. 1–7, 2018.
- PINHEIRO, C. A. T. et al. Depression and diagnosis of neurocognitive impairment in HIV-positive patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 10, p. 1–7, 2016.
- REIS, R. K.; BENEDITA, C.; TELES, S. A. Artigo Original Sintomas de Depressão e Qualidade de Vida de Pessoas vivendo com HIV / aids. v. 19, n. 4, 2011.
- REZAEI, S. et al. Global prevalence of depression in HIV/AIDS: A systematic review and meta-analysis. **BMJ Supportive and Palliative Care**, p. 1–9, 2019.
- ROJAS-CELIS, V. et al. New Challenges of HIV-1 Infection: How HIV-1 Attacks and Resides in the Central Nervous System. **Cells**, v. 8, n. 10, p. 1245, 2019.
- RUBIN, L. H.; MAKI, P. M.; RUBIN, L. H. HIV, Depression, and Cognitive Impairment in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. 2019.
- SAYLOR, B. D. Neurologic Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection. p. 1397–1421, 2018.
- SAYLOR, D. et al. HIV-associated neurocognitive disorder - Pathogenesis and prospects for treatment. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, n. 4, p. 234–248, 2016.
- SCHMIDT, S. L. et al. Decrease in Attentional Performance After Repeated Bouts of High Intensity Exercise in Association-Football Referees and Assistant Referees. **Frontiers in Psychology**, v. 10, n. September, p. 1–15, 2019.
- SCHMIDT, S. L. et al. Eficácia do teste computadorizado de atenção visual (TCAtca) e do mini exame do estado mental (mee m) na identificação de portadores de transtorno cognitivo leve. **PENSAR A PRÁTICA 12/2: 1-9**, 2009.
- SHEEHAN, V. D. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. **J Clin Psychiatry**, 59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57,

- 1998.
- SIMÕES, E. N. et al. Analysis of attention subdomains in obstructive sleep apnea patients. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, n. OCT, p. 1–8, 2018.
 - SINGER, E. J.; THAMES, A. D. Neurobehavioral Manifestations of HIV/AIDS: Diagnosis and Treatment. **Neurol Clin**, v. 34, n. 1, p. 33–53, 2016.
 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Brazil: HIV country profile: 2019**. Disponível em: <<https://www.who.int/hiv/data/en/>>. Acesso em: 5 jan. 2020a.
 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WORLD HEALTH ORGANIZATION. Brazil: HIV country profile: 2019**. Disponível em: <<http://cfs.hivci.org/country-factsheet.html>>. Acesso em: 20 jan. 2020b.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

RELAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E O DESEMPENHO ATENCIONAL EM PACIENTES VIVENDO COM HIV EM ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “relação entre depressão e o desempenho atencional em pacientes vivendo com HIV em acompanhamento ambulatorial”. O motivo que nos leva a estudar este assunto é compreender melhor as alterações que a depressão pode causar no desempenho atencional dos pacientes vivendo com HIV. A importância é garantir que o paciente diagnosticado com transtorno depressivo maior receba diagnóstico e seja encaminhado para atendimento especializado.

A coleta de dados será por aplicação de questionários. Você terá que responder um questionário com perguntas gerais, e outros para avaliar se você tem sintomas de depressão, além de realizar um teste computadorizado de atenção. O tempo estimado para preenchimento de todos os questionários é de aproximadamente 30 minutos. Os preenchimentos destes questionários serão cuidadosamente orientados pelo pesquisador.

Você pode achar que determinadas perguntas incomodam a você, porque as informações que coletamos são sobre suas experiências pessoais. Assim você pode escolher não responder quaisquer perguntas que o façam sentir-se incomodado. Responder ao questionário não irá te causar nenhum risco. O único desconforto estará relacionado ao preenchimento dos questionários. Como benefício, você poderá ser encaminhado para um acompanhamento especializado, caso seja do seu interesse.

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar desta pesquisa ou optar por se retirar dela em qualquer momento, não irá acarretar em qualquer penalidade ou atrapalhar seu acompanhamento no ambulatório.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, assegurando sua privacidade. Contudo, em pesquisas com seres humanos, existe o risco de quebra de sigilo. Os resultados permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no Curso de Medicina da Escola de Medicina e Cirurgia e outra será fornecida a você.

Lembramos que você não receberá nenhuma quantia em dinheiro ou outros benefícios caso aceite participar da pesquisa, assim como não terá qualquer despesa.

Eu, _____
fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações relacionada a este estudo. O pesquisador Júlio Cesar Tolentino Junior certificou-me que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei fazer contato com o pesquisador Júlio Cesar Tolentino Junior através do telefone 99962-8512 (qualquer horário) ou (21) 2264-5296 (de 2ª a 6ª das 8h às 16h), além do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (CEP-HUGG) localizado à rua Mariz e Barros, 775 – Tijuca (CEP 20270-004), Prédio do Hospital, entrada pela Ortopedia– 4º andar, telefone (21) 2264-5177 e e-mail cephugg@gmail.com; atendimento: de 2ª a 6ª de 09:00 às 12:00 e 14:30 às 17:00.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome do Participante	Assinatura do Participante	Data
Pesquisador que aplicou o questionário	Assinatura do pesquisador que aplicou o questionário	Data

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SÓCIO DEMOGRÁFICO

PROTOCOLO: Data : / / Primeira vez () /Revisão () Entrevistador:

1. Identificação: 2. Sexo: () FEM () MASC 3. Idade:
4. Estado civil: 5. Naturalidade: 6. Etnia: () B () N () P () Indígena () Asiática
7. Procedência: 8. Estado: 9. Município:
10. Interior do Estado/Município () Sim () Não.
11. Diagnóstico de ser soropositivo há ___ anos ou ___ meses
12. Reside: () Sozinho () Pais () Irmãos () Demais familiares () Companheiro(a).
13. Filhos: () Não () Sim 14. Mora com os filhos? () Não () Sim
15. Em relação à sua família, você se sente () acolhido () pouco acolhido () isolado, mesmo se morar na mesma “casa”.
16. Em relação aos seus amigos, você se sente () apoiado () pouco apoiado () prefere ficar sozinho.
17. Relacionamento afetivo atual: () Não () SIM- Estável () SIM- Não estável
18. Orientação sexual: () Heterossexual () Homossexual () Bissexual () Transexual
19. Escolaridade: () Não frequentou escola () até 4ª série () até 8ª série () 2º grau completo () 2º grau incompleto () Ensino superior incompleto () Ensino superior completo. 20. Quantos anos que frequentou a escola?
21. Profissão: () Não () Sim qual ?
22. Fonte de renda (pode marcar mais de 1 resposta): () Estudante () Autônomo () Assalariado () Desempregado () Biscate () Aposentado () Pensionista () Auxílio governo.
23. Situação financeira: () Dependente () Independente
24. Tem dívidas atuais? () Não () Sim.
25. Crença em Deus: () Não () Sim
26. Acredita na continuidade da vida? () Sim () Não
27. Religião: () Não () Sim- qual?
28. Frequenta local religioso? () Não () raramente () mais de 1 x no mês
29. História de doença psiquiátrica ou mental na família: () Sim () Não
30. Alguém já cometeu ou tentou suicídio na família? () Já tentou () Não tentou () Cometeu () Não cometeu.
31. Geralmente eu tenho sido: () cauteloso () conseguido controlar meus impulsos

() pouco impulsivo () muito impulsivo.

32. Em relação ao futuro, você sente: () esperança em melhorar () futuro vago e incerto () o futuro me parece negro.

33. No diagnóstico de ser soropositivo você ficou: () esperançoso no acompanhamento médico () Não afetou seu humor () Falta de esperança () Triste () Pensou que seria melhor estar morto () Quis fazer mal a si mesmo () Pensou em suicídio () Chegou a pensar em uma maneira de cometer suicídio () Tentou suicídio.

34. Estes pensamentos duraram por aproximadamente: __ (dias/meses/anos)

35. O você considera mais importante para o desaparecimento destes pensamentos? () apoio familiar () apoio de amigos () apoio médico () acompanhamento psicológico () crença em Deus () sua religião () início de atividade religiosa.

36. EXERCÍCIO AERÓBICO: () NÃO () SIM, aproximadamente _____ minutos, _____ x/semana

37. Faz atividade aeróbica há anos; meses, de forma regular () ou irregular ()

38. MUSCULAÇÃO: Atualmente: () NÃO () SIM, aproximadamente ___ minutos, ___ x/semana

39. Faz musculação há ___ anos; _____ meses, de forma regular () ou irregular ()

40. Doença clínica no momento (escrito no prontuário ou relato)? () Não () Sim.

41. Qual(is)? _____ .

42. Medicação atual: () Não () Sim

43. Medicamento(s) em uso (incluindo TARV): _____ .

44. Você fuma? () Não () Sim. Há quanto tempo? ___ Média de cigarros por dia: ___

45. Em relação ao uso de bebida alcoólica: () usou por ___ anos, mas parou há ___ () nunca () raramente () 1 x/semana () 2 x/semana () 3 a 5 x/semana () > 5 x/semana Bebida(s) de uso habitual: Quantidade habitual: _____ .

Idade (aproximadamente) de primeiro uso de bebida alcoólica: _____ .

Uso de bebida alcoólica quanto tinha de 10 a 20 anos? () nunca () raramente () frequentemente.

46. Em relação ao uso de "drogas": Qual droga(s) _____ usou por ___ anos, mas parou há __. Faz uso atualmente de, em torno de ___x por () semana ou mês () .

47. Idade (aproximadamente) de primeiro uso de cannabis: _____ .

Uso de cannabis quanto tinha de 10 a 20 anos? () nunca () raramente () 1x/semana () >1x/semana.

48. Ultimamente você tem SENSÇÃO DE FADIGA durante o dia (última semana)?

SIM NÃO nunca 1 x na semana 2 x na semana 3 a 5 x na semana > 5 x na semana.

49. PROBLEMAS COM O SONO- Responda se estes tem percebido estes sintomas e sua frequência: Sente insatisfação (queixa predominante) com a QUALIDADE ou QUANTIDADE do sono. Tem dificuldade de INICIAR O SONO.

Tem dificuldade em MANTER O SONO: despertares frequentes ou problema para voltar a dormir ao acordar ACORDA MUITO CEDO DE MANHÃ E NÃO CONSIGO DORMIR NOVAMENTE. Sente que o SONO NÃO FOI REPARADOR. Isto ocorre pelo menos 3 x/semana e se mantém por > 3 meses. Me causa muito prejuízo social, ocupacional, educacional, acadêmico, comportamental ou outra área.

ANEXOS

ANEXO A – M.I.N.I. 5.0

M.I.N.I para Episódio Depressivo Maior

→ SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UME PASSAR AO MÓDULO SEQUENTE

A1 Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias? NÃO SIM 1

A2 Nas duas últimas semanas, quase todo tempo, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente? NÃO SIM 2

A1 OU A2 SÃO COTADAS SIM? → NÃO SIM

A3 – Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse maioria das coisas:

a O seu apetite mudou de forma significativa, ou o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado? (variação de $\pm 5\%$ ao longo do mês, isto é, $\pm 3,5$ Kg, para uma pessoa de 65 Kg? COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO NÃO SIM 3

b Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)? NÃO SIM 4

c Falou ou movimentou-se mais lentamente do que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias? NÃO SIM 5

d Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias? NÃO SIM 6

e Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias? NÃO SIM 7

f Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias? NÃO SIM 8

g Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a)? NÃO SIM 9

A4 HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A3 ?

NÃO SIM

SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:

EPISÓDIO
DEPRESSIVO MAIOR
ATUAL

A5 Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]? NÃO SIM 10

b Entre esses períodos de depressão que apresentou ao longo de sua vida, alguma vez teve um intervalo de pelo menos 2 meses em que não apresentou nenhum problema de depressão ou de perda de interesse? NÃO SIM 11

A5b É COTADA SIM ?

NÃO SIM

EPISÓDIO DEPRESSIVO
RECORRENTE