

ESTIMULAÇÃO DA MEMÓRIA NO TRATAMENTO DO DÉFICIT NEUROCOGNITIVO ASSOCIADO AO HIV POSITIVO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

**STIMULATION OF MEMORY IN THE TREATMENT OF HIV-ASSOCIATED
NEUROCOGNITIVE DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW**

**ESTIMULACIÓN DE LA MEMORIA EN EL TRATAMIENTO DEL DÉFICIT
NEUROCOGNITIVO ASOCIADO AL VIH POSITIVO: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

Patrícia Gabriela da Silva¹
Luis Alberto Coelho Rebelo Maia²

Resumo: O HIV ainda é considerado um problema mundial. Junto às diversas questões que envolvem o processo da doença, está o comprometimento cognitivo associado ao HIV, em inglês HIV-Associated Neurocognitive Disorder - HAND, pois o vírus se instala principalmente no sistema nervoso central - SNC. A memória é um dos componentes mais afetados nesse comprometimento e é sabido que o TARV não tem efeitos tão significativos nessa área. Nesse sentido, é preciso desenvolver estratégias para o tratamento do HAND e da memória. A presente revisão objetivou encontrar o atual panorama de pesquisas de tratamento não farmacológico para a estimulação da memória em portadores de HIV-HAND. Encontrou-se apenas 4 estudos elegíveis para análise, todos em inglês. Todos realizaram estimulação cognitiva computadorizada, em estudo transversal e publicados entre os anos de 2010 e 2017. Dois estudos encontraram resultados positivos quanto a melhora da memória e em dois estudos esses resultados não foram significativos. Essa pesquisa permite apresentar a escassez de estudo nessa área e a importância de novas pesquisas e desenvolvimento de ferramentas para essa temática.

Palavras-chave: HIV, deficit neurocognitivo, memória, revisão sistemática.

Abstract: HIV is still considered a worldwide problem. Along with the various issues surrounding the disease process, there is the cognitive impairment associated with HIV, in English HIV-Associated Neurocognitive Disorder - HAND, since the virus installs mainly in the central nervous system - CNS. Memory is one of the most affected components in this impairment and it is known that ART does not have such significant effects in this area. In this sense, it is necessary to develop strategies for the treatment of HAND and memory. This review aimed to find the current panorama of research on non-pharmacological treatment for memory stimulation in HIV-HAND patients. Only 4 studies were found eligible for analysis, all in English. All performed computerized cognitive stimulation, in a cross-sectional study and published between the years 2010 and 2017. Two studies found positive results in terms of memory improvement and in two studies these results were not significant. This research allows to present the scarcity of study in this area and the importance of new research and development of tools for this theme.

Keywords: HIV, neurocognitive deficit, memory, systematic review.

¹ Licenciada em Psicologia e Mestranda em Psicologia na Universidade da Beira Interior, Faculdade de Ciências Sociais e Humanas Departamento de Psicologia e Educação – Portugal, pg.silva@ubi.pt

² Professor doutor de Psicologia Clínica e de Neuropsicologia na Universidade da Beira Interior, Faculdade de Ciências Sociais e Humanas - Departamento de Psicologia e Educação – Portugal, lmaia@ubi.pt - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1803-6680>.

Resumen: El VIH sigue siendo considerado un problema mundial. Entre las diversas cuestiones que involucran el proceso de la enfermedad, se encuentra el deterioro cognitivo asociado al VIH, conocido en inglés como HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND), ya que el virus se instala principalmente en el sistema nervioso central (SNC). La memoria es uno de los componentes más afectados en este deterioro y se sabe que el TAR no tiene efectos tan significativos en esta área. En este sentido, es necesario desarrollar estrategias para el tratamiento del HAND y la memoria. La presente revisión tuvo como objetivo encontrar el panorama actual de investigaciones sobre el tratamiento no farmacológico para la estimulación de la memoria en personas con VIH-HAND. Se encontraron solo 4 estudios elegibles para análisis, todos en inglés. Todos realizaron estimulación cognitiva computarizada, en estudios transversales, publicados entre los años 2010 y 2017. Dos estudios mostraron resultados positivos en cuanto a la mejora de la memoria, mientras que en dos estudios estos resultados no fueron significativos. Esta investigación permite evidenciar la escasez de estudios en esta área y la importancia de nuevas investigaciones y del desarrollo de herramientas para esta temática.

Palabras clave: VIH, déficit neurocognitivo, memoria, revisión sistemática.

1. INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana - VIH afeta o sistema imunológico da pessoa acometida. Esse sistema é responsável pela defesa do organismo de infecções e doenças oportunistas. Se não tratado, evolui para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - SIDA, que se caracteriza por ser a fase mais complexa da doença, onde até as infecções e doenças mais comuns adquirem maior gravidade, que em condições normais não se desenvolveriam. O vírus é transmitido através da troca dos fluidos corporais de uma pessoa infectada para outra. As formas mais comuns de transmissão é através do sexo desprotegido, compartilhamento de seringas, agulhas ou outros materiais injetáveis, durante a gestação e pelo leite materno. Os sintomas variam a cada estágio de infecção podendo passar despercebido inicialmente, dificultando seu diagnóstico (WHO, 2019a).

1.1. Panorama atual do VIH/sida em Portugal e no mundo

Em 2018, o levantamento realizado pela Organização mundial da saúde - OMS relatou que cerca de 37,9 milhões de pessoas estavam vivendo com VIH no mundo. A África foi a região mais afetada com (67,7%) dos casos, acompanhado, mas com grande discrepância da Ásia com (10,5%) casos e a região das Américas com (9,26%). A Europa no geral, compreendia (6,61%) destes casos. Ainda no continente Europeu, cerca de (6,01%) dessas pessoas estavam sendo tratadas com antirretrovirais. Nesse sentido, as mortes relacionadas ao VIH também diminuiram (WHO, 2019b).

Em 2019 o centro europeu de prevenção e controle de doenças - ECDC, junto da OMS, publicou o relatório “VIH/sida surveillance in Europe 2019 - 2018 data” sobre os casos de VIH na União Europeia (UE) e Espaço Económico Europeu (EEE) em 2018. Neste relatório, 26.164 novos casos de VIH e 3.235 casos de SIDA foram detectados no ano do estudo. A proporção entre homens e mulheres foi de 3 homens para cada 1 mulher. Destes casos, (40%) foram transmitidos pelo sexo entre homens (33%) no sexo entre homens e mulheres, (4%) por contaminação ao injetar drogas, (1%) na gestação e (23%) não sabiam a forma de infeção (ECDC, 2019).

Em Portugal, o primeiro caso de VIH surgiu em 1983, um ano após ter sido apresentado pela primeira vez ao mundo. Desde então, o país realiza diversas medidas para o controle e vigilância epidemiológica da doença. Nesse sentido, o relatório “Infeção VIH e SIDA em Portugal - 2019” do ministério da saúde de Portugal (2019) apresenta dados atualizados sobre os novos casos de VIH e SIDA. Segundo este relatório, em 2018 foram registados 973 novos casos de VIH no país, equivalente a uma taxa de 9,5 casos por 100 mil habitantes. Em relação à SIDA, foram diagnosticados 227 novos casos e 261 casos de óbitos. O capítulo destinado ao VIH do “Relatório de Primavera 2019” realizado pelo Observatório Português dos Sistemas de Saúde - OPSS (2019) complementa que a epidemia nacional do VIH continua a representar um desafio complexo.

1.2. VIH: Impactos Neuropsicológicos

Os soropositivos encontram durante sua trajetória, questões que causam um intenso sofrimento físico, psíquico e social, sejam por questões como o preconceito, exclusão social e estigmas, o próprio fator imunológico, que os colocam em uma constante instabilidade frente a doenças oportunistas. Além disso, foi descoberto que o VIH também teve impacto no sistema nervoso, incluindo alterações diretas no cérebro, medula espinhal e nervos periféricos e desenvolvendo distúrbios neurocognitivos associados aos efeitos do HIV (Clifford & Ances, 2013; Marban et al., 2016)

Nesse aspecto, o VIH atua no cérebro já no início da infecção e a carga viral se instala principalmente no sistema nervoso central - SNC (Kramer-Hämmerle et al., 2005; Zayyad, & Spudich, 2015). Algumas das principais células infectadas são os astrócitos, os macrófagos perivascularres e as células microgliais (Marban et al., 2016) podendo levar a um

comprometimento cognitivo - NCI e afetar diversos domínios cognitivos como a aprendizagem, atenção, funções executivas, visuopercepção, fala e linguagem, habilidades motoras, processamento de informações e os diversos tipos de memória que é foco desse estudo (Woods et al. 2009; Barnes & Han, 2018), além de estar associado a respostas disfuncionais em tarefas emocionais, funcionais e sociais (Grabyan et al. 2018).

A memória é de fato uma das grandes áreas afetadas na HAND (Terpstra et al., 2018). Foram encontrados resultados de alterações da memória semântica (Tierney et al. 2018) na memória imediata e tardia (Alford, et al., 2019) memória verbal e visual, memória executiva e memória de trabalho (Reger et al., 2002; Woods et al., 2009) além da memória episódica e visual (Maki et al., 2009). Além disso, no estudo de Bragança e Palha (2011) realizado com uma amostra de 130 portugueses HIV-HAND depressivos ou não, encontrou deterioração significativa da memória ($< 1,5$ DP) associado às pessoas deprimidas, ou seja, algumas comorbidades associadas ao HIV podem ainda que auxiliar na piora da memória no HAND.

A falha na memória prospectiva também foi encontrada, essa memória está associada a uma outra questão que afeta o controle do VIH-HAND, a não adesão terapêutica. Essa memória parte da capacidade neurocognitiva de lembrar de executar uma intenção em um momento futuro especificado, chamada de “lembrar de lembrar” como por exemplo tomar a medicação ou ir ao médico (Doyle et al., 2013). Além disso, está associado a uma maior taxa de desemprego por esse motivo, pois afeta o desempenho laboral (Woods et al., 2011). Algumas pessoas ainda não sabiam que tinham HAND e que as questões da perda de memória não eram comentadas com a equipe médica, dificultando o diagnóstico (Terpstra et al., 2018).

O termo “*HAND*” em inglês, foi definido em 2007 visando abranger um grande espectro de comprometimento progressivo do sistema nervoso central - SNC associado ao VIH. Esse espectro varia entre um comprometimento mais leve até os níveis mais graves, sendo o comprometimento neurocognitivo assintomático ANI que é a forma mais suave do HAND, ele pode não ser reconhecido pelo indivíduo e não interfere no funcionamento diário, o distúrbio neurocognitivo leve - MND é parecido com o assintomático, porém produz pelo menos uma leve interferência no dia a dia, como no trabalho, casa e funcionamento social e a demência associada ao HIV - HAD, que é definida como uma deficiência acentuada no funcionamento cognitivo e produz interferências marcantes no funcionamento diário (Antinori, et al., 2007).

A chamada “era TARV” aumentou significativamente a qualidade e tempo de vida das pessoas pois o tratamento com o antirretroviral auxilia no controle da propagação do vírus, pois fortalece o sistema imunológico que recupera a sua capacidade de combater as infecções, garantindo maior qualidade e tempo de vida aos portadores (WHO, 2019a). Porém, em relação ao tratamento do HAND, essa solução ainda não se mostra totalmente eficaz. Uma revisão da literatura, composta por 23 estudos, encontrou melhorias modestas da TARV na atenção, função executiva e função motora, porém não melhorou a memória verbal, a memória visual (Al-Khindi, Zakzanis & Van Gorp, 2011).

Essa afirmativa é ainda apresentada por diversos autores que apontam que o tratamento com o TARV pode auxiliar no comprometimento cognitivo, principalmente no que diz respeito aos mais graves como a HAD, porém nos comprometimentos mais leves e assintomáticos eles não se mostram tão eficazes, fazendo com que essa condição continue afetando ainda cerca de 50% da população com VIH. Além disso, os autores apontam para a necessidade de um programa específico no que diz respeito ao tratamento do HAND em suas diversas variações e domínios (Clifford & Ances, 2013; Tan & McArthur, 2012; Kranick & Nath, 2012; Al-Khindi, Zakzanis & Van Gorp, 2011).

Nesse sentido, um guia sobre a HAND “*A Healthcare Provider’s Guide To HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND)*” publicado pelo instituto de neurociência da Universidade de São Francisco - UCSF (2017) aponta para a importância de um tratamento multidisciplinar da HAND, no que aborda questões farmacológicas como a modificação da terapia antirretroviral e não farmacológicas, como uma dieta nutricional equilibrada, exercícios físicos, sono suficiente, ingestão limitada de álcool, engajamento social e estimulação das questões cognitivas para a eficácia e controle do HIV-HAND. O estudo multidisciplinar realizado em Sussex com 52 portadores de VIH corrobora para essa afirmativa, no que diz respeito à necessidade de encaminhamento para várias áreas de tratamento do VIH-HAND além de verificar a necessidade de mais trabalhos sobre os critérios e referenciação dos diferentes níveis de HAND e especificidades da pessoa, que ainda hoje se encontram escassos (Alford, et al., 2019).

Assim, no que diz respeito à área da estimulação cognitiva da memória na HAND, esse estudo teve como principal objetivo verificar qual o atual panorama de pesquisas realizadas sobre esse tipo de tratamento. Além disso, teve como objetivos específicos analisar

a produção científica sobre o tema e quais os tipos de intervenções neuropsicológicas mais utilizadas nesta área.

2. MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura - RSL de acordo com o manual de revisão sistemática da Cochrane Collaboration (2011) e utilizou-se da coleção completa da Medline -EBSCO e Web of Science para pesquisa. Como o objetivo é avaliar um panorama atual dos estudos da estimulação da memória em pacientes com HIV-HAND, foram analisados os estudos publicados entre os anos de 2010 e 2019, nos idiomas inglês e português e que correspondem a essa temática. Dessa forma, a questão de investigação surge acerca de como têm sido utilizadas as ferramentas não farmacológicas de estimulação da memória em pacientes com VIH-HAND nos últimos 10 anos?

Para isso, foram definidas as seguintes palavras chaves conforme a plataforma de seleção de Descritores em Ciências da Saúde - DECS (2017): “hiv associated neurocognitive disorder” OR “hiv neurocognitive impairment” AND “treatment” OR “intervention” OR “therapy” AND “neuropsychology” OR “neuropsychological” AND “memor*” em inglês e seus respectivos em português, resultando nas palavras chaves apresentadas na Figura 1.

Figura 1
Palavras Chaves utilizadas

Idioma	Palavras Chave			
inglês	“treatment” OR “intervention” OR “therapy”	“hiv associated neurocognitive disorder” OR “hiv neurocognitive impairment”	“neuropsychology” OR “neuropsychological”	memor*
português	“tratamento” OR “intervenção” OR “terapia”	“distúrbio neurocognitivo associado hiv” OR “hiv comprometimento neurocognitivo”	“neuropsicologia” OR “neuropsicológica”	memor*

Como critério de elegibilidade PICO - Participantes, Intervenções, Comparações e Resultados (Outcomes) definiu-se às seguintes condições: (1) população: os participantes dos ensaios tiveram que atender aos critérios de diagnóstico de comprometimento cognitivo associado ao HIV (2) as intervenções deveriam ser voltadas para a estimulação neurocognitiva da memória de forma não farmacológica (3) os resultados deveriam apresentar abordagens para auxiliar no tratamento da HAND e suas implicações no controle do HIV, especificamente, voltadas para as questões da memória.

Assim, os critérios de inclusão inicial deveriam corresponder ao tema, serem realizados em pacientes humanos, e a data de publicação e idioma deveriam ser condizentes com o estipulado. Como critérios de exclusão, foram excluídos os estudos que não completassem aos critérios gerais de inclusão. Além disso, como definido pelo manual Cochrane, cartas, resumos, dissertações, revisões, teses, modelos animais e relatos de casos foram excluídos.

Os processos de análise das publicações foram selecionados inicialmente a partir das palavras chaves e seus booleanos. A lista de trabalhos encontrados foi avaliada primeiramente pela sua duplicidade e título. Após a eliminação passou-se a leitura dos resumos completos a partir dos critérios de inclusão definidos. Posteriormente os estudos potenciais foram lidos na íntegra para definição final dos artigos a serem incluídos de fato na pesquisa.

As variáveis extraídas de cada estudo foram: tipo de desenho do estudo, coorte da amostra, principais objetivos, tipo de tratamento/medidas neuropsicológico, os principais resultados encontrados e a conclusão geral sobre a temática. Além disso, a avaliação de cada item foi classificado como 'sim', 'não' ou 'pouco claro' de forma a atender aos critérios Cochrane. No final, o estudo recebeu uma classificação geral que foi dividida em três níveis: Nível A, se atendessem a todos os critérios definidos. O nível AB, atribuído se um ou mais critérios fossem parcialmente atendidos ou não fossem atendidos. No nível C muitos critérios não foram preenchidos e então não foram incluídos na pesquisa.

3. RESULTADOS

A busca inicial partiu da combinação das palavras chaves definidas e seus booleanos nas duas bases de dados selecionadas. Após a combinação, encontrou-se o total de N=242

estudos, sendo todos no idioma inglês e que foram sujeitos a análise dos títulos, conforme apresentado no Figura 2.

Figura 2

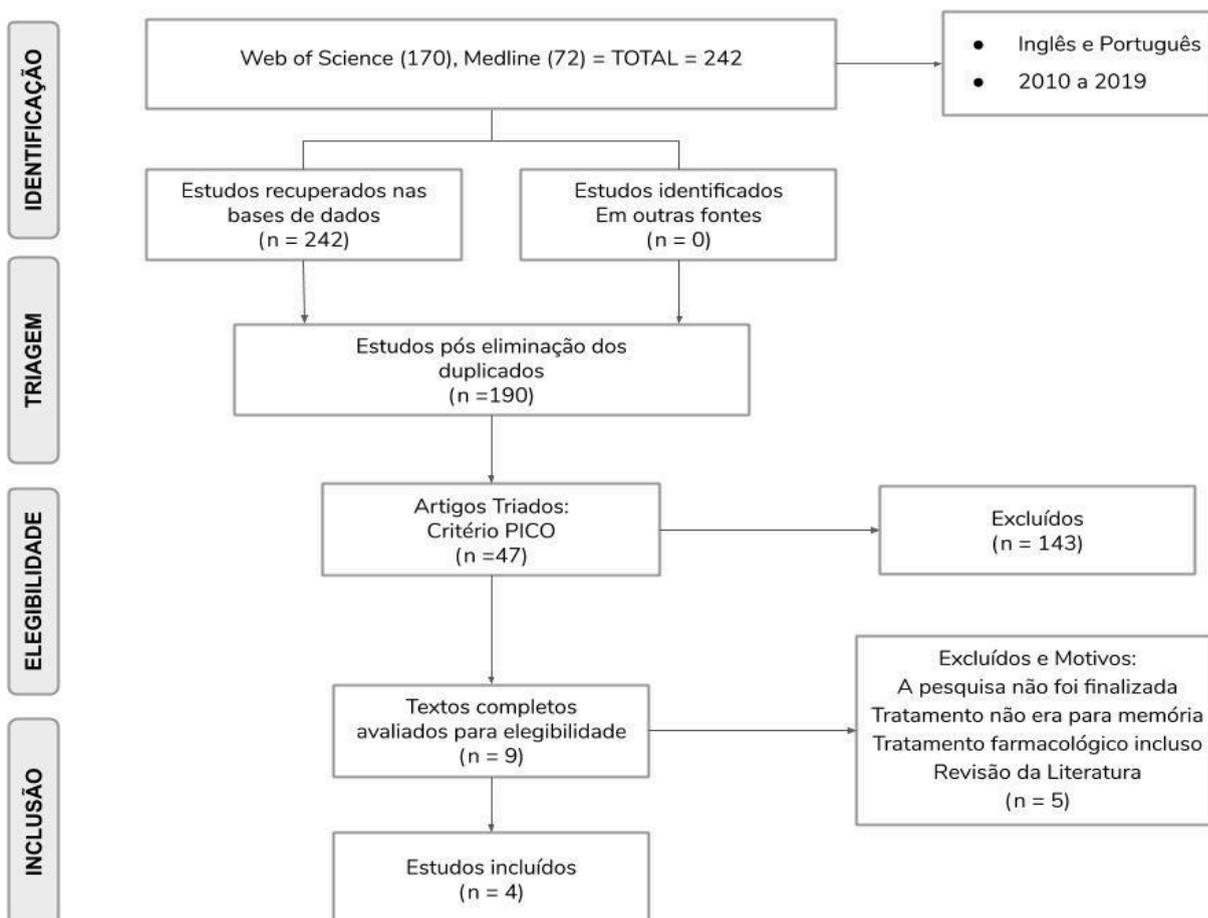
Resultado da pesquisa inicial de artigos

COLETA DE DADOS			
BASE DE DADOS	INGLÊS	PORTUGUÊS	SOMA
Web of Science	170	0	170
MEDLINE	72	0	72

O tratamento dos estudos foi realizado através da plataforma *EndNote da Clarivate analytics* (2019). Foram recuperados 242 artigos dos dois bancos de dados definidos. Depois de mesclar os artigos, removeu-se 52 duplicatas. Os títulos e resumos dos 190 artigos restantes foram selecionados quanto à elegibilidade e 182 foram excluídos, sendo como principais motivos de exclusão: O artigo estava totalmente fora da temática, ou o artigo não aborda nenhuma estratégia de estimulação da memória no HAND, ou a intervenção era feita apenas por meios farmacológicos.

Posteriormente, foram selecionados 9 artigos para a leitura completa. Por fim, 4 estudos foram incluídos nesta revisão por completarem todos os critérios de inclusão. Esse processo é apresentado no diagrama de fluxo do *transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses* PRISMA (2009) de busca e seleção dos artigos para revisões sistemáticas visto na Figura 3.

Figura 3
Processo PRISMA de busca e seleção dos artigos



Ao final, apenas os (N = 4) estudos contemplavam todos os critérios de inclusão definidos para a pesquisa, como o público alvo, o tipo de intervenção, a data de publicação, o tipo de estudo. Esses estudos serão apresentados no Figura 4 a seguir:

Figura 4*Resumo das amostras*

ESTUDO	REFERÊNCIA	ANO	PRINCIPAIS OBJETIVOS	AMOSTRA	TIPO DE ESTUDO	INTERVENÇÃO REALIZADA	PRINCIPAIS RESULTADOS
E1	Boivin et al.	2010	Avaliar a viabilidade e o benefício cognitivo da terapia de reabilitação cognitiva computadorizada (CCRT) em crianças ugandenses com HIV.	N= 60 participantes com HIV entre os 6 e 16 anos	Transversal Randomizado Controlado	As crianças do grupo de intervenção receberam sessões CCRT duas vezes por semana, durante 5 semanas, totalizando 10 sessões do treinamento Captain's Log CCRT, configurado para atenção e habilidades de memória. As crianças no grupo controle não receberam nenhuma intervenção cognitiva. As crianças foram avaliadas usando a bateria neuropsicológica computadorizada Cogstate antes e durante a o programa de intervenção.	Encontrou-se resultados positivos para algumas áreas cognitivas como atenção, aprendizagem e velocidade de processamento nos 2 grupos de intervenção comparado com o grupo controle, porém não houve melhora significativa na memória.
E2	Boivin et al.	2016	Avaliar os benefícios neuropsicológicos e comportamentais do treinamento em reabilitação cognitiva computadorizada (CCRT) em crianças com HIV em Uganda.	N= 159 participantes com HIV em estágio I ou II entre os 6 e 12 anos	Transversal Randomizado Controlado	Dois Grupos de intervenção CCRT receberam sessões usando o Captain's Log (BrainTrain Corporation) programa para jogos voltados para memória de trabalho, atenção e análise visual-espacial. Sendo que o grupo 1 recebeu 24 sessões de uma hora por 2 meses e o Grupo 2 de forma mais moderada. Foi incluído ainda o grupo controle que não recebeu o treinamento. Todas as crianças foram avaliadas no início, imediatamente após o CCRT e 3 meses após o término do CCRT.	Encontrou-se resultados positivos para algumas áreas cognitivas como planejamento e aprendizagem nos 2 grupos de intervenção comparado com o grupo controle, porém não houve melhora significativa na memória.

Figura 4*Resumo das amostras (continuação)*

ESTUDO	REFERÊNCIA	ANO	PRINCIPAIS OBJETIVOS	AMOSTRA	TIPO DE ESTUDO	INTERVENÇÃO REALIZADA	PRINCIPAIS RESULTADOS
E3	Towe, Patel & Meade	2017	Testar a viabilidade, aceitabilidade e efeitos preliminares do treinamento cognitivo computadorizado para melhorar a memória de trabalho em pessoas vivendo com infecção pelo HIV (PVHS) e comprometimento da memória de trabalho.	N= 21 participantes com VIH com comprometimento da memória	Transversal Randomizado Controlado	Os participantes foram divididos em grupo de intervenção e grupo controle. Ambos completaram 12 sessões de treinamento que consistiram em cinco tarefas de treinamento em memória disponíveis no mercado, do programa PSSCogRehabque e ocorreram ao longo de 10 semanas. No grupo de intervenção o nível do treino foi projetado para aprimorar a memória de trabalho, enquanto aqueles designados ao grupo de controle concluíram módulos que não foram projetados para aprimorar a memória. Ambos os grupos foram avaliados através de uma bateria neuropsicológica antes e uma semana após o programa	Os participantes do grupo experimental demonstraram uma função aprimorada da memória de trabalho ao longo do tempo e os participantes do grupo controle não apresentaram alterações. Os resultados sugerem que o treinamento cognitivo pode ser uma intervenção promissora para comprometimento da memória de trabalho em PVHS.
E4	Livelli et al.	2016	Avaliar a eficácia e a estabilidade ao longo do tempo de um protocolo de reabilitação cognitiva (abordagem restaurativa e compensatória) em pacientes com HIV / AIDS com Transtorno Neurocognitivo Associado ao HIV (HAND).	N= 32 participantes com HIV sendo 16 com e 16 sem HAND distribuídos aleatoriamente	Transversal Randomizado Controlado	O grupo experimental recebeu, por 4 meses, um protocolo de reabilitação cognitiva que visa melhorar quatro domínios cognitivos, sendo um deles a memória por meio de oito exercícios em papel e lápis/computador repetidos em 36 sessões. O grupo controle recebeu atendimento clínico padrão. Ambos os grupos foram avaliados com uma bateria neuropsicológica com 22 testes que cobriam oito domínios cognitivos, antes e após o programa. Além disso, seis meses após a avaliação, o grupo experimental recebeu a mesma bateria neuropsicológica para acompanhamento.	Os resultados mostram que o grupo experimental mostrou uma melhoria significativa em cinco domínios sendo a memória um deles, enquanto o grupo controle piorou significativamente nos mesmos domínios. Na avaliação de acompanhamento após 6 meses, a melhoria do grupo experimental não mudou em dois domínios sendo a memória um deles.

Figura 5. Estudos por Ano

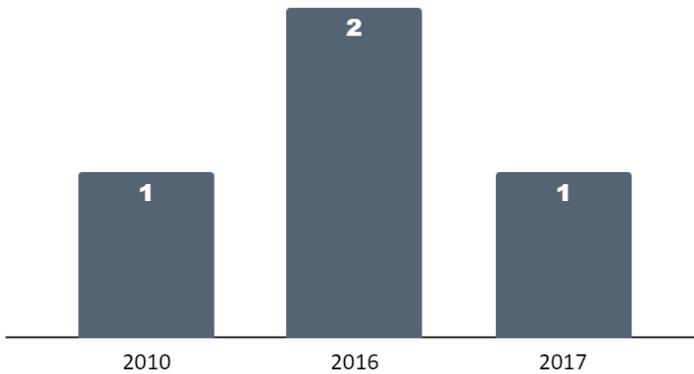
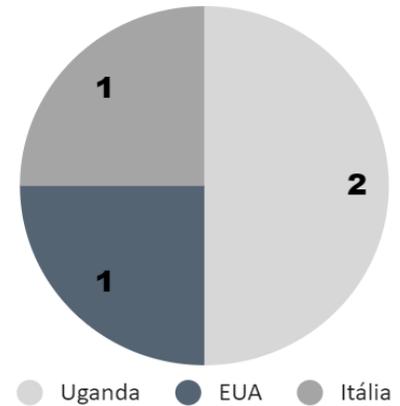


Figura 6. Estudos por País



Os estudos foram publicados nos últimos 10 anos, conforme definido pelos critérios PICO, sendo (1) em 2010, (2) em 2016 e (1) em 2017. Todos no idioma inglês e em 3 países diferentes, Uganda (2), Estados Unidos da América (1) e Itália (1). Todos os quatro estudos utilizaram de sua própria formulação de um programa de intervenção \ estimulação cognitiva e que nesse caso tinham a memória como parte deste protocolo. Além disso, todos os quatro estudos tiveram como objetivo avaliar a eficácia do seu programa para o público alvo. Confere Figura 7 e 8.

Figura 7. Tipo de Amostra

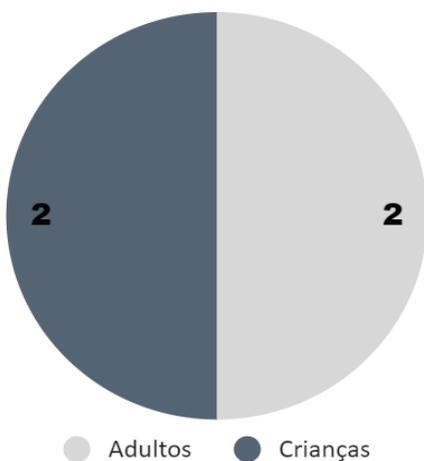


Figura 8. Resultados encontrados



Todos os estudos foram divididos em grupos randomizados aleatoriamente em grupos de controle e grupos de intervenção, ou meia intervenção. Dois estudos (E1 e E2) foram

realizados em crianças com menos de 16 anos e dois estudos (E3 e E4) foram realizados em adultos, conforme o Figura 4. Todos os estudos foram realizados de forma transversal e apenas o estudo (E4) realizou um acompanhamento longitudinal com o grupo controle após 6 meses de aplicação do programa de intervenção.

Dos quatro estudos encontrados, dois deles (E1 e E2) obtiveram resultados positivos para outras funções como a velocidade de processamento, aprendizagem e atenção, mas não encontraram resultados positivos para a melhora da memória quanto ao uso do programa aplicados. Apenas em dois (E3 e E4) obtiveram resultados na melhora da memória a partir do seu protocolo de intervenção estipulado, além de encontrar resultados positivos em outras áreas do funcionamento. Confere Figura 4 (continuação).

4. DISCUSSÃO

Buscou-se com essa pesquisa avaliar o panorama atual da intervenção não farmacológica para a estimulação da memória na HAND, possibilitando apresentar principalmente a necessidade de novos estudos nessa área. Outro estudo realizado por Woods et al. (2009) também encontrou poucos estudos sobre a temática e nesse sentido, foi ainda mais discrepante, pois nenhum deles havia encontrado resultados positivos quanto à estimulação da memória em pacientes com VIH.

Nesse sentido, observa-se a grande importância da realização de mais estudos nessa área, principalmente no que diz respeito ao processo de estimulação da memória no HAND, por saber como essa área é afetada nesse distúrbio (Marban et al., 2016; Woods et al. 2009; Barnes & Han, 2018; Alford, et al., 2019; Reger et al., 2002; Tierney et al. 2017; Terpstra et al., 2018; Bragança & Palha, 2011) e pode afetar significativamente as questões sociais e financeiras (Grabyan et al. 2018) o trabalho (Woods et al., 2011) e ainda mais importante, a adesão ao tratamento antirretroviral (Doyle et al., 2013).

A intervenção farmacológica acessória ao TARV para o tratamento do HIV-HAND já é mais desenvolvida do que a não farmacológica, Bougea (2019) apresenta uma revisão com um novo panorama da intervenção farmacológica na área, porém ainda com grande limitação, principalmente pelo desinteresse associado às companhias farmacêuticas para o desenvolvimento dessas terapêuticas. Além disso, não se sabe os efeitos desses medicamentos

a longo prazo. Nesse sentido, as terapias não farmacológicas podem ser de grande valor, pois já apresentam bons resultados em muitas outras áreas de déficits da memória em outros transtornos mentais (Keshavan et al., 2014). Além de promissor, o treinamento cognitivo é relativamente de baixo custo, podendo ser administrada e acompanhada por um terapeuta e realizado também em casa, diariamente, aproveitando a capacidade da potencialização a longo prazo e da neuroplasticidade cerebral (Dams-O'Connor & Gordon, 2010).

Como limitação principal pode ser observado a escassez de estudos sobre a temática, tendo em vista duas bases de dados bem referenciadas na comunidade acadêmica, esperava-se que mais estudos fossem encontrados. Além disso, em dois estudos (E1 e E2) os autores não mencionam abertamente o nível de comprometimento cognitivo das crianças, podendo assim que elas não estejam dentro do quadro de algum quadro de HAND, isso pode se dar pela idade das crianças, ou seja ainda não terem tido sua área cognitiva totalmente desenvolvida. Uma outra limitação que pode ser observada é o número das amostras em todos os estudos serem relativamente pequenas, o que dificulta a representação verdadeira dessa população no estudo e não possibilitando nenhuma conclusão. Foi pesquisado também um número limitado de bancos de dados. Também, não se pode desconsiderar a possibilidade de viés de publicação por parte dos estudos realizados, mesmo com os critérios definidos para análise.

Por fim, esse estudo acresce-se junto a outros já publicados (Weber et al., 2013; Woods et al., 2009) em uma chamada para ação em um olhar mais atencioso para a necessidade de ferramentas específicas tanto para a avaliação quanto para o tratamento da VIH-HAND, tendo em vista que essa área não é totalmente melhorada pelo TARV.

REFERÊNCIAS

- Alford, K.; Banerjee, S.; Nixon, E.; O'Brien, C.; Libras, O.; Butler, A.; Elphick, C.; Henshaw, P.; Anderson, S. & Vera, J.H. (2019). *Assessment and Management of HIV-Associated Cognitive Impairment: Experience from a Multidisciplinary Memory Service for People Living with HIV*. *Brain Sci.* 2019 Feb 8;9(2). pii: E37. doi: 10.3390/brainsci9020037.
- American Psychological Association. (2010). *Publication Manual of the American Psychological Association*. Washington DC, USA: APA.
- Al-Khindi, T., Zakzanis, K., & Van Gorp, W. (2011). *Does Antiretroviral Therapy Improve HIV-Associated Cognitive Impairment? A Quantitative Review of the Literature*.

Journal of the International Neuropsychological Society, 17(6), 956-969.
doi:10.1017/S1355617711000968

- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., et al. (2007). *Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders*. *Neurology* 69, 1789–1799. doi: 10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
- Barnes, L. L., & Han, S. D. (2018). *Neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders*. In G. E. Smith & S. T. Farias (Eds.), *APA handbooks in psychology®*. APA handbook of dementia (p. 343–354). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/0000076-017>
- Boivin, M. J., Busman, R. A., Parikh, S. M., Bangirana, P., Page, C. F., Opoka, R. O., & Giordani, B. (2010). *A pilot study of the neuropsychological benefits of computerized cognitive rehabilitation in Ugandan children with HIV*. *Neuropsychology*, 24(5), 667–673. <https://doi/10.1037/a0019312>
- Boivin MJ, Nakasujja N, Sikorskii A, Opoka RO, Giordani B. (2016). *A randomized controlled trial to evaluate if computerized cognitive rehabilitation improves neurocognition in Ugandan children with HIV*. *AIDS Res Hum Retroviruses.*;32:743–55. doi: 10.1089/AID.2016.0026.
- Bougea, A., Spantideas, N., Galanis, P., Gkekas, G., & Thomaides, T. (2019). *Optimal treatment of HIV-associated neurocognitive disorders: myths and reality. A critical review*. *Therapeutic advances in infectious disease*, 6, 2049936119838228. doi:10.1177/2049936119838228
- Bragança, M., Palha, A. *Depressão e desempenho neurocognitivo em pacientes portugueses infectados pelo HIV*. *AIDS Behav* 15, 1879-1887 (2011) doi:10.1007/s10461-011-9973-3
- Clarivate Analytics. (2019). *EndNote*. Retrieved from <https://endnote.com/>
- Clifford, D. B., & Ances, B. M. (2013). *HIV-associated neurocognitive disorder*. *The Lancet Infectious diseases*, 13(11), 976–986. doi:10.1016/S1473-3099(13)70269-X
- Dams-O'Connor, K., and Gordon, W. A. (2010). *Role and impact of cognitive rehabilitation*. *Psychiatr. Clin. North Am.* 33, 893–904. doi: 10.1016/j.psc.2010.08.002
- Descritores em Ciências da Saúde: DeCS (2017). São Paulo (SP): BIREME / OPAS / OMS. Retrieved from: <http://decs.bvsalud.org>.
- Doyle, K. L., Loft, S., Morgan E. E., Weber, E., Cushman, C., Johnston, E., Grant, I., Woods, S. P., & The HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group (2013) *Prospective memory in HIV-associated neurocognitive disorders (HAND): The neuropsychological dynamics of time monitoring*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35:4, 359-372, doi:10.1080/13803395.2013.776010
- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. (2019) “*VIH/sida surveillance in Europe 2019 – 2018 data*”. Stockholm: ECDC.
- Grabyan, J. M., Morgan, E. E., Cameron, M. V., Villalobos, J., Grant, I., Woods, S. T. (2018). *HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group, Deficient Emotion*

Processing is Associated with Everyday Functioning Capacity in HIV-associated Neurocognitive Disorder, Archives of Clinical Neuropsychology Volume 33, Issue 2, March 2018, Pages 184–193, doi.org/10.1093/arclin/acx058

- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Retrieved from www.handbook.cochrane.org.
- Kramer-Hämmerle S, Rothenaigner I, Wolff H, Bell JE, Brack-Werner R. *Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus*. Virus Res (2005) 111(2):194–213. doi: 10.1016/j.virusres.2005.04.009
- Keshavan, M.S., Vinogradov, S., Rumsey, J., Sherrill, J., Wagner, A. (2014) *Cognitive training in mental disorders: Update and future directions*. American Journal of Psychiatry, 171 (5) (2014), pp. 510-522, doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13081075
- Kranick SM, Nath A. (2012) *Neurologic complications of HIV-1 infection and its treatment in the era of antiretroviral therapy*. Continuum. 18(6):1319–37. Infectious Disease. doi: 10.1212/01.CON.0000423849.24900.ec.
- Livelli A, Orono GC, Calcagno A, Farenga M, Penoncelli D, et al. (2016) *Evaluation of a Cognitive Rehabilitation Protocol in HIV. Patients with Associated Neurocognitive Disorders: Efficacy and Stability Over Time*. Front Behav Neurosci.9:306.doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00306
- Maki P. M., Cohen M. H., Weber K., Little D. M., Fornelli D., Rubin L. H., et al. (2009). *Impairments in memory and hippocampal function in HIV-positive vs. HIV-negative women: A preliminary study*. Neurology, 72, 1661–1668. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a55f6
- Marban, C., Forouzanfar, F., Ait-Ammar, A., Fahmi, F., El Mekdad, H., Daouad, F., Schwartz, C. (2016). *Targeting the brain reservoirs: Toward an HIV cure*. Frontiers in Immunology, 7, 397. doi:10.3389/fimmu.2016.00397
- Observatório Português dos Sistemas de Saúde. (2019) “*Relatório de Primavera 2019*”. Lisboa, PT: OPSS.
- PLoS Medicine (OPEN ACCESS) Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, et al. (2009) *The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration*. PLoS Med 6 (7): e1000100. doi: 10.1371 / journal.pmed.1000100
- Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde/Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (2019) “*Infeção VIH e SIDA em Portugal - 2019*”. Lisboa: DGS/INSA.
- Reger M, R galês, Razani J, Martin DJ, Boone KB. (2002). *A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection*. J Int Neuropsychol Soc. 2002; 8: 410–24. doi: 10.1017/s1355617702813212
- Towe, Sheri L. ; Patel, Puja BA; Meade, Christina S. (2017). *The Acceptability and Potential Utility of Cognitive Training to Improve Working Memory in Persons Living With HIV: A Preliminary Randomized Trial*. Journal of the Association of Nurses in AIDS Care, Volume 28, Issue 4. doi.org/10.1016/j.jana.2017.03.007

- Tan I.L, McArthur J.C. (2012) *HIV-associated neurological disorders: a guide to pharmacotherapy*. CNS Drugs. Feb 1;26(2):123-34. doi: 10.2165/11597770-000000000-00000
- Terpstra, A. R., Worthington, C., Ibáñez-Carrasco, F., O'Brien, K. K., Yamamoto, A., Chan Carusone, S., Rourke, S. B. (2018). “*I’m Just Forgetting, and I Don’t Know Why*”: Exploring How People Living With HIV-Associated Neurocognitive Disorder View, Manage, and Obtain Support for Their Cognitive Difficulties. *Qualitative Health Research*, 28(6), 859–872. <https://doi.org/10.1177/1049732318761364>
- Tierney, S., Woods, S.P., Verduzco M., Beltran J., Massman P.J., Hasbun R. (2018) *Semantic memory in HIV-associated neurocognitive disorders: an evaluation of the “cortical” versus “subcortical” hypothesis*. *Arch Clin Neuropsychol* 33:406–416
- UCSF Weill Institute for Neurosciences—Memory and Aging Center. (2017) *A healthcare provider’s guide to HIV-associated neurocognitive disorder (HAND): Diagnosis, pharmacologic management, non-pharmacologic management, and other considerations*. https://memory.ucsf.edu/sites/memory.ucsf.edu/files/wysiwyg/UCSF_HIV%20Dementia_Providers_11-6-17.pdf. 2017.
- Zayyad, Z., & Spudich, S. (2015). *Neuropathogenesis of HIV: From initial neuroinvasion to HIV-associated neurocognitive disorder (HAND)*. *Current HIV/AIDS Reports*, 12(1), 16–24. doi: 10.1007/s11904-014-0255-3
- Woods, S. P., Moore, D. J., Weber, E., & Grant, I. (2009). *Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders*. *Neuropsychology Review*, 19(2), 152–168. doi:10.1007/s11065009-9102-5
- Woods, SP, Weber, E., Weisz, BM, Twamley, EW, Grant, I., & HIV. Neurocomportamental Research Programs Group. (2011). *Prospective memory deficits are associated with unemployment in persons living with HIV infection*. *Rehabilitation Psychology*, 56 (1), 77-84. <https://doi.org/10.1037/a0022753>
- Weber, E., Blackstone, K., and Woods, S. P. (2013). *Cognitive neurorehabilitation of HIV-associated neurocognitive disorders: a qualitative review and call to action*. *Neuropsychol. Rev.* 23, 81–98. doi: 10.1007/s11065-013-9225-6
- World Health Organization. (2019a). *VIH/sida*. WHO. Retrieved from <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/VIH-sida>
- World Health Organization. (2019b). *VIH/sida - data and statistic*. WHO. Retrieved from <https://www.who.int/VIH/data/en/>

