

Neurocognição e infecção por VIH: Implicações para a adesão à terapêutica, qualidade de vida e saúde mental

Neurocognition and HIV infection: Implications for adherence to treatments, quality of life and mental health

Renata Margalho¹, Nuno Mendonça², Marco Pereira³

1-Departamento de Psicologia Médica, AIDFM, Hospital de Sta. Maria, Lisboa; 2-Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra; 3-Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Vocacional e Social, Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade de Coimbra, Coimbra.

Resumo

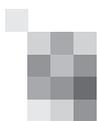
O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), sendo um agente infeccioso, tem implicações sistémicas com consequências no funcionamento global do indivíduo. Neste contexto, os aspectos neurocognitivos tornam-se fundamentais devido à sua relação com a adesão, qualidade de vida e saúde mental. Com efeito, quanto maior a conservação neurocognitiva maior a probabilidade de adesão à terapêutica, bem-estar físico e emocional. No âmbito da infecção por VIH, temos vindo a assistir a uma alteração epidemiológica das perturbações cognitivas, passando de uma prevalência da demência para a perturbação cognitiva ligeira a moderada. O desempenho neurocognitivo tem um padrão específico sendo influenciado por diversos factores relativos ao vírus, ao hospedeiro, bem como a aspectos dos planos comportamental e social. Ainda que não consensual a relação entre tratamento antiretroviral, adesão e neurocognição vários estudos têm demonstrado a influência positiva entre adesão à HAART e melhoria da neurocognição. Neste sentido, contribuindo para a integridade neurocognitiva consequentemente contribuimos para saúde mental e qualidade de vida dos doentes infectados por VIH.

Palavras-chave: Adesão à HAART; Neurocognição; Qualidade de vida; Saúde mental.

Abstract

The Human Immunodeficiency Virus (HIV), being an infectious agent, has systemic implications, with consequences on the overall functioning of the individual. In this context, neurocognitive aspects become crucial because of its relationship with adherence, quality of life and mental health. Indeed, the greater likelihood of adherence to therapy and better physical and emotional well-being is associated with higher neurocognitive conservation. In the context of HIV infection, we have been witnessing several changes in the epidemiology of cognitive impairment, from a prevalence of dementia for mild to moderate cognitive impairment. The neurocognitive performance has a specific pattern, being influenced by several factors relating to the virus, the host, as well as behavioral and social features. Although there is no consensus on the relationship between antiretroviral treatment, adherence and neurocognition, several studies have showed the positive influence between HAART adherence and improved neurocognition. In this sense, contributing to the neurocognitive integrity, will consequently contribute to mental health and quality of life of HIV-infected patients.

Key-words: HAART adherence; Mental Health; Neurocognition; Quality of life.



Introdução

As infecções víricas, como é o caso da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), podem causar alterações persistentes e progressivas ao nível do funcionamento cognitivo, emocional e comportamental. A diminuição da deterioração do funcionamento neurocognitivo tem sido significativamente referenciada na literatura científica desde o surgimento da terapêutica antiretroviral (TARV) e da sua eficácia ao nível da função neurocognitivas^{1,2,3,4}. Porém, são ainda preocupantes as perturbações cognitivas associadas ao VIH, nas formas ligeira a moderada, que continuam sub-diagnosticadas e presentes em grande parte dos doentes sob tratamento.

Do ponto de vista epidemiológico, nos últimos anos temos assistido a uma alteração do padrão de disfunções cognitivas associadas ao VIH⁵. Na primeira década, antes do surgimento da TARV, cerca de 50% dos doentes apresentavam perturbação cognitiva. Posteriormente, nos finais dos anos 80, num regime de TARV em monoterapia, a incidência destas perturbações era de 21.1 casos por 1000 pessoas/ano. Com o surgimento da terapêutica antiretroviral de alta eficácia (conhecida pelo acrónimo HAART), verificou-se uma prevalência de 10.5 casos por 1000 pessoas/ano. Actualmente, verificamos um aumento significativo de perturbações cognitivas nas formas ligeiras e moderadas, aproximadamente de 50%, e apenas 5% de casos são de demência^{6,7,8}.

Ao longo do tempo, temos assistido a uma diminuição de casos de demência por VIH, mas a um aumento de doentes com deterioração neurocognitiva, ainda que não estejam imunodeprimidos. As perturbações neurocognitivas são efectivamente uma área de estudo com uma importância clínica fundamental sendo que afecta negativamente o desempenho de actividades de vida diária, qualidade de vida (QdV), adesão à terapêutica e estado emocional^{9,10}.

O presente artigo tem como objectivo salientar a importância da neurocognição no contexto de infecção por VIH e da sua relação com a adesão à terapêutica e consequentes implicações na qualidade de vida e saúde mental. Para este efeito, foi realizada uma revisão da literatura de estudos publicados sobre adesão à TARV, neurocognição, qualidade de vida e saúde mental, indexados nas bases de dados do MEDLINE. Esta revisão procurou abranger os estudos que relacionassem estas variáveis, independentemente da forma como a adesão foi operacionalizada e dos instrumentos utilizados para avaliar o funcionamento cognitivo, a qualidade de vida e a sintomatologia psicológica. Porém, apenas foi encontrado um

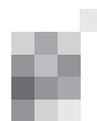
artigo que preenchesse este critério de inclusão¹¹. Por este motivo, a estruturação do presente artigo foi ajustada de forma a incluir os estudos que focassem os aspectos neurocognitivos e a sua relação com as restantes variáveis procurando, num segundo momento, reconhecer a neurocognição como um objecto de estudo fundamental e que, dadas as suas implicações, merece uma particular atenção clínica, bem como um maior investimento do ponto de vista empírico.

Neuropatogénese, desempenho cognitivo e infecção por VIH

A capacidade do VIH para se infiltrar no Sistema Nervoso Central (SNC) e causar degeneração neuronal encontra-se bem documentada^{12,13}. As consequências neuropsicológicas da infecção por VIH decorrem do efeito neuropatogénico do vírus no SNC, através de um mecanismo designado “Cavalo de Tróia”, isto é, os monócitos que são infectados ultrapassam a barreira hematoencefálica e libertam o vírus que directa ou indirectamente provocam, através de fenómenos inflamatórios, lesões ao nível sináptico-dendrítico^{3,7}. As funções cognitivas superiores dependem da integridade da complexa rede de comunicações neuronais.

À medida que o VIH vai provocando lesões significativas a nível do SNC, surgem alterações a nível cognitivo e comportamental. Neste contexto, pode observar-se um perfil caracterizado por queixas subjectivas de memória, dificuldades no pensamento abstracto, lentificação do processamento de informação, diminuição da capacidade de atenção e concentração, défices de memória a curto e longo prazo, dificuldades face a novas aprendizagens, défices de capacidades visuo-espaciais, perda de equilíbrio, diminuição da força, instabilidade ao nível da marcha, apatia, alteração do comportamento social e irritabilidade^{14,15}. Todos estes défices aumentam a probabilidade de deterioração das capacidades de planeamento, programação e execução das actividades de vida diária. De acordo com alguns autores¹⁶, é na sequência deste empobrecimento cognitivo-motor, que a prevalência de depressão e não adesão ao tratamento tendem a aumentar.

Um dos primeiros e mais importantes sinais de lesão das redes neuronais é o que resulta da disfunção das vias fronto-estriatais, importantes no comportamento e nas funções executivas. Os marcadores de avaliação neuropsicológica respeitam essencialmente aos sintomas cognitivos e comportamentais. Os processos neurocognitivos incluem capacidades perceptivas, de abstracção e conceptualização, funções executivas, comportamento motor,



aprendizagem, memória e atenção. Neste âmbito, estão ainda incluídas funções relativas ao processamento de informação e flexibilidade mental. Os processos neuro-comportamentais incluem os factores cognitivos e os comportamentos mediados pela função cerebral tal como humor e afecto, personalidade, estratégias de *coping* e temperamento^{1,17}.

A relação entre o funcionamento neurocognitivo e a infecção por VIH é influenciada pelas capacidades cognitivas do indivíduo, mas também pelo seu estado imunitário, pelo consumo de substâncias psicoactivas e por antecedentes de doença neurológica e ou psiquiátrica, idade, nível de escolaridade, co-infecções, condições sistémicas, traumatismo craniano, lesões vasculares e infecções do SNC^{18,19}. Nesta linha, ressalva-se que compreender os efeitos do VIH no SNC é uma tarefa bastante complexa, sobretudo devido a condições comórbidas que também podem afectar as funções cognitivas, entre as quais têm sido destacadas na literatura o uso/abuso de substâncias, presença de doença mental, hepatite C (para uma revisão cf. Anand et al.)²⁰.

Um outro factor valorizado centra-se no conceito de reserva cognitiva, já que esta reserva desempenha uma função protectora face à ocorrência de deterioração neurocognitiva²¹. O nível de escolaridade, a capacidade cognitiva e o nível intelectual são factores que constituem e estimulam a reserva cognitiva²², e alguns estudos têm revelado que, em doentes VIH assintomáticos, quanto maior reserva cognitiva menor tende a ser o declínio cognitivo^{23,24}.

O empobrecimento neurocognitivo é progressivo e discreto, sendo muitas vezes confundido com a depressão devido a sinais e sintomas comuns tais como fadiga, alteração do padrão de sono e apetite, queixas subjectivas de memória e humor depressivo²⁵. A prevalência de perturbações de humor em doentes VIH é elevada, podendo a sintomatologia depressiva ser uma reacção emocional desadaptativa a factores de stress no curso da doença, bem como à existência de vulnerabilidades individuais ou também dever-se ao envolvimento de lesão sub-cortical²⁶. Neste sentido, as causas de uma depressão são tão variadas que devido à sua prevalência e consequências na qualidade de vida do indivíduo deve ser rigorosamente diagnosticado e tratado. Estas variáveis, depressão e empobrecimento neurocognitivo, podendo co-existir, agudizam a resposta imunitária. Com efeito, o espectro de manifestações clínicas associadas à infecção pelo VIH é extremamente variado, sendo por vezes difícil a distinção entre causas orgânicas e psicológicas de um estado mental alterado. Onde, uma das principais dificuldades consiste em

avaliar qual dos diagnósticos está presente, na medida em que frequentemente se subvaloriza a perturbação cognitiva privilegiando o quadro depressivo. Este aspecto é de importância central, dado que interpretar de forma errada como uma reacção psicológica de adaptação a esta doença, o dano cognitivo ligeiro a moderado pode provocar considerável influência na vida diária.

História Natural e Terminologia

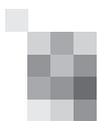
Existe uma vulnerabilidade individual no curso do complexo cognitivo motor associado ao VIH que não nos permite indicar, com rigor, o desenvolvimento do empobrecimento neurocognitivo. Contudo, podemos observar um padrão de deterioração neurocognitiva, desde os primeiros sinais de infecções do SNC, à Demência associada ao VIH. As alterações cognitivas são frequentemente sinalizadas com o surgimento de sintomas, ou seja, alteração da motricidade fina, dificuldades de concentração e atenção e lentificação psicomotora²⁷.

As perturbações neurocognitivas associadas ao VIH têm sofrido várias classificações, contudo a versão actual (de acordo com o National Institute of Mental Health e National Institute of Neurological Diseases and Stroke), Perturbações Neurocognitivas Associadas ao VIH (no inglês HIV-associated Neurocognitive Disorders) permite diferenciar perturbações distintas em função da avaliação de pelo menos cinco áreas do funcionamento cognitivo e funcionamento global do indivíduo^{7,15,20,28}.

Assim, existe: (1) o Défice Neurocognitivo Assintomático (no inglês Asymptomatic Neurocognitive Impairment), tratando-se de um défice cognitivo ligeiro, é caracterizado por alteração em duas ou mais áreas do domínio cognitivo e sem alteração das actividades de vida diária; (2) a Perturbação Neurocognitiva Ligeira associada ao VIH (no inglês HIV-associated Mild Neurocognitive Disorders) representa um défice cognitivo ligeiro a moderado, uma vez que já existe alteração em duas ou mais áreas do funcionamento cognitivo e interferência ligeira nas actividades de vida diária; por fim, (3) a Demência associada ao VIH (no inglês HIV-associated Dementia), que implica alterações do comportamento e do funcionamento cognitivo severas com compromisso das actividades de vida diária incompatível com capacidade de independência e autonomia do indivíduo.

Neurocognição e adesão à HAART

A terapêutica anti-retrovírica de alta eficácia tem como objectivo a restauração da função imunitária diminuindo a mortalidade e morbilidade, procurando ainda cumprir um objectivo de melhorar a QdV dos doentes. Porque exis-



te evidência de que o VIH atinge áreas do cérebro responsáveis pelo planeamento e execução de comportamentos complexos, memória, velocidade psicomotora e controlo motor fino¹², é plausível que um défice no funcionamento neuropsicológico tenha um impacto na capacidade dos doentes para aderir à HAART, principalmente dadas as exigências cognitivas requeridas para manter estes esquemas terapêuticos, por vezes bastante complexos^{29,30}. Com efeito, numa revisão sistemática da literatura realizada por Lovejoy e Suhr²⁹, os autores mostraram que défices nas funções executivas, memória, atenção e cognição global estavam geralmente associados a uma adesão mais pobre à terapêutica.

A relação entre HAART, adesão e neurocognição ainda não tem produzido resultados totalmente consistentes, não obstante que, do ponto de vista empírico, a associação entre o funcionamento cognitivo e adesão à HAART tenha recebido uma atenção crescente nos últimos anos^{4,11,31,32,33, 34,35}.

Globalmente, tem sido demonstrado que défices neuropsicológicos em doentes infectados pelo VIH têm um impacto negativo na adesão à HAART^{31,32,33,36}. Com efeito, alguns estudos têm mostrado que um pior funcionamento neuropsicológico – bem como défices em domínios particulares de funcionamento, incluindo a velocidade do comportamento psicomotor, memória, atenção e funções executivas – está associado a pior adesão à terapêutica^{32,33}, ainda que alguns estudos não tenham encontrado qualquer associação entre estes indicadores³⁷. Por exemplo, e mais recentemente, um estudo mostrou uma associação entre estes domínios neurocognitivos e pior adesão, mas o modelo apenas se mostrou significativo para os doentes com mais de 50 anos³⁸. No sentido inverso, um estudo conduzido por Tozzi et al.³⁹ mostrou uma associação entre HAART e uma diminuição dos défices neurológicos de 80% (avaliação *baseline*) para 50% (avaliação efectuada aos 6 meses) e 21.7% (aos 15 meses). Entre os domínios avaliados, os autores encontraram melhorias significativas na velocidade de processamento, na flexibilidade mental, na memória, nas funções motoras finas e nas capacidades visuoespaciais e construtivas. No mesmo estudo, os autores verificaram que esta diminuição dos défices neurocognitivos se encontrava sobretudo associada à redução da carga vírica.

Estes resultados salientam a existência de uma relação bidireccional (recíproca) entre adesão à HAART e cognição⁴, que se traduz essencialmente no seguinte: pior adesão à terapêutica pode exacerbar os défices neurocognitivos; por outro lado, estes podem reduzir a eficácia das intervenções destinadas a otimizar a adesão à medica-

ção²⁰. Por exemplo, a este respeito, Ettenhofer et al.⁴ procuraram avaliar esta reciprocidade, tendo verificado que as funções executivas e a aprendizagem/memória foram preditores significativos de maior adesão, e que um nível elevado de adesão foi preditor na melhoria de diversas funções cerebrais, incluindo velocidade de processamento, atenção, funções executivas e funcionamento motor.

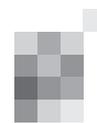
Pelo que temos vindo a referir, torna-se clara a importância das funções cognitivas na adesão à HAART e, extensivamente, no bem-estar emocional e qualidade de vida dos doentes seropositivos para o VIH.

Neurocognição, qualidade de vida e saúde mental na infecção por VIH

Tem sido empiricamente demonstrado que o sucesso da HAART resulta em melhorias substanciais na saúde dos doentes, no aumento da longevidade, bem como na qualidade de vida^{40,41}. Apesar deste impacto positivo na saúde, a prevalência de défices cognitivos minor associados ao VIH parece aumentar com a longevidade⁴², particularmente à medida que a doença progride^{10,43}. Na sequência do exposto na secção anterior, a QdV e a saúde mental introduzem o terceiro vértice de um triângulo que, do ponto de vista empírico, tem sido escassamente explorado. O estudo da relação entre HAART (e adesão a esta terapêutica) e funcionamento neurocognitivo tem crescido nos últimos anos e o impacto da HAART na QdV e saúde mental encontra-se bastante documentado^{44,45,46,47}. Porém, a associação entre neurocognição e QdV tem sido objecto de menor investigação.

No contexto da infecção por VIH, a QdV está claramente dependente de características demográficas^{48,49,50}, das fases e sintomas da doença^{47,51,52,53}, dos marcadores biológicos^{54,55} e do estado emocional^{56,57,58}. Apesar de alguns estudos terem avaliado ou analisado a associação entre os domínios neurocognitivos e QdV^{42,59,60,61,62}, a generalidade têm mostrado uma associação entre pior funcionamento neurocognitivo e pior QdV. Por exemplo, Tozzi et al.⁶¹ verificaram que défices em capacidades cognitivas como funções motoras finas, memória, flexibilidade mental, concentração, velocidade de processamento, capacidades visuoespaciais e construtivas se correlacionavam com menor QdV. No mesmo sentido, outros autores^{17,63} mostraram uma associação entre défices neurocognitivos associados ao VIH e um declínio no funcionamento social e ocupacional e a dificuldades da vida diária.

Num estudo de Osowiecki et al.⁶¹, os autores verificaram que, independentemente da severidade da perturbação emocional, os défices neurocognitivos ao nível do



controlo executivo e velocidade de processamento de informação se encontravam associados a QdV reduzida. Já Parsons et al.⁴² encontraram uma associação entre medidas neuropsicológicas e QdV, concretamente com a velocidade de processamento e flexibilidade. Verificaram ainda que a percepção dos doentes em relação às suas capacidades físicas e mentais estavam relacionadas com as suas capacidades neurocognitivas e de funcionamento global.

Estes resultados sugerem, e à semelhança do que referimos sobre a relação recíproca entre neurocognição e adesão, a existência de uma relação bilateral entre QdV e função neurocognitiva. Por exemplo, o empobrecimento neurocognitivo pode conduzir a comportamentos de risco e não adesão à terapêutica, tendo como consequências o agravamento do curso da doença, o aumento da probabilidade de (re)infecção²⁰ e consequente diminuição da qualidade de vida. Neste sentido, a neurocognição, quando avaliada positivamente e promovida, pode facilitar comportamentos protectores do doente em relação ao seu projecto de vida e ao seu estilo de vida, em particular durante o processo de adaptação à doença repercutindo-se, deste modo, no bem-estar global do doente seropositivo.

Também a presença de perturbações emocionais pode ser uma consequência ou um factor precipitante para deterioração neurocognitiva. Neste contexto, a maioria dos estudos têm-se centrado na relação entre depressão e funcionamento neurocognitivo^{11,64,65,66}. A este respeito, Vasquez-Justo et al.⁶⁵ investigando a influência entre humor depressivo e performance neuropsicológica em doentes seropositivos e seronegativos para o VIH demonstraram que a performance neuropsicológica nos doentes infectados pelo VIH deprimidos foi significativamente menor que nos doentes seronegativos e nos doentes seropositivos não deprimidos. Resultados semelhantes foram reportados por Waldrop-Valverde et al.⁶⁶, nomeadamente, independentemente do estado serológico, os doentes com resultado para depressão moderada a severa (no Beck Depression Inventory) apresentaram piores resultados nas medidas cognitivas. Um estudo de Ammassari et al.¹¹ não encontrou uma relação entre os resultados nos testes neuropsicológicos e sintomatologia depressiva, ainda que os sintomas depressivos estivessem associados a maiores queixas cognitivas, problemas de concentração, problemas de discurso e lentificação no pensamento. Mais recentemente, o estudo de Applebaum et al.⁶⁴, numa amostra de doentes dependentes de opiáceos, não permitiu atestar o papel da depressão como preditor significativo de défices neuropsicológicos.

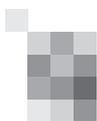
Conclusões

A integridade cognitiva assume um papel de relevo enquanto objecto de estudo porque a sua avaliação, preferencialmente através de um diagnóstico precoce, permite identificar processos de deterioração cognitiva, melhorar estratégias de reabilitação cognitiva, promover comportamento de adesão e aumentar a probabilidade de estabilização da doença e consequente recuperação imunológica.

A avaliação neuropsicológica é, neste sentido, um procedimento cada vez mais necessário no despiste clínico e na promoção da adesão dado que permite, e como sublinham Woods e colaboradores⁶⁷, identificar precocemente a deterioração cognitiva ou a existência de perturbações cognitivas, explorar sintomas dos domínios emocionais, cognitivos, motores e comportamentais, estudar factores imunológicos, genéticos e psicossociais permitindo, deste modo, diagnósticos diferenciais e excluindo factores de risco para outras doenças infecciosas e do SNC. Esta avaliação, sendo uma ferramenta coadjuvante essencial no diagnóstico diferencial e na identificação precoce da deterioração cognitiva permite, igualmente, identificar se o empobrecimento cognitivo no doente seropositivo para o VIH se encontra associado a outras comorbidades, explorar a relação entre a performance cognitiva e curso da infecção por VIH, determinar as implicações dos padrões neurocognitivos no comportamento de adesão e promover um plano de reabilitação cognitiva⁹.

Nesta avaliação neuropsicológica, dada a existência de condições comórbidas que também podem afectar as funções cognitivas²⁰, um aspecto crucial será ainda a importância de distinguir estas condições pré-mórbidas das alterações pós-infecção, bem como a exclusão de outras patologias, sejam estas de natureza infecciosa ou tumoral. Dadas as características da TARV, será igualmente importante verificar se um pior resultado numa avaliação neuropsicológica não poderá ser resultado de efeitos secundários de medicação prescrita⁶⁸. Por fim, será importante ter em consideração a relação recíproca que se pode estabelecer entre neurocognição e comportamentos de risco, nomeadamente, avaliando de que modo os défices do ponto de vista cognitivo poderão predispor os doentes para outros comportamentos de risco (e.g., sexuais), bem como para pior adesão à terapêutica.

O grande desafio para os profissionais que trabalham na área da avaliação neuropsicológica consiste no diagnóstico, o mais precocemente possível, dos défices cognitivos eventualmente presentes em fases iniciais da doença e poder determinar uma evolução provável, para bem da quantidade e da qualidade de vida dos doentes. Do ponto



de vista empírico, dada a escassez de estudos na área, será importante analisar as relações que se podem estabelecer adesão à terapêutica, desempenho neurocognitivo e qualidade de vida e saúde mental. Adicionalmente, a forma mais adequada de avaliar as direcções de causalidade entre funcionamento neuropsicológico, adesão à HAART e qualidade de vida e saúde mental será através de estudos longitudinais, previamente ao início da HAART. ■

Referências

1. Cysique LA, Brew BJ. Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS: A review. *Neuropsychol Rev* 2009;19:169-85.
2. Dawes S, Suarez P, Casey CY, *et al.* Variable patterns of neuropsychological performance in HIV-1 infection. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30(6):613-26.
3. Ellis RJ, Calero P, Stockin MD. HIV Infection and the Central Nervous System: A Primer. *Neuropsychol Rev* 2009;19:144-52.
4. Ettenhofer ML, Foley J, Castellon SA, Hinkin CH. Reciprocal prediction of medication adherence and neurocognition in HIV/AIDS. *Neurology* 2010;74(15):1217-22.
5. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, *et al.* Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA Cohort. *Ann Neurol* 2004;55:320-28.
6. Ances B. Associated neurocognitive disorders in the era of Highly Active Antiretroviral Therapies. *Medscape Neurology & Neurosurgery* 2008;1-9. Retrieved from <http://www.mwdscape.com/viewarticle/581024>
7. Hazleton JE, Berman JW, Eugenin EA. Novel mechanisms of central nervous system damage in HIV infection. *HIV AIDS Res Palliat Care* 2010;2:39-49.
8. Roberston RK, Smurzynski M, Parsons TD, *et al.* The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007;21:1915-21.
9. Selnes OA. Neurocognitive aspects of medication adherence in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:132-5.
10. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, *et al.* Persistence of Neuropsychologic deficits despite long term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV related neurocognitive impairment - prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(2):174-82.
11. Ammassari A, Antinori A, Aloisi MS, *et al.* Depressive symptoms, neurocognitive impairment, and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *Psychosomatics* 2004;45:394-402.
12. Anthony IC, Bell JE. The neuropathology of HIV/AIDS. *Int Rev Psychiatry* 2008;20(1):15-24.
13. Hult B, Chana G, Masliah E, Everall I. Neurobiology of HIV. *Int Rev Psychiatry* 2008;20(1):3-13.
14. Robertson K, Liner J, Heaton R. Neuropsychological assessment of HIV infected populations in International settings. *Neuropsychol Rev* 2009;19:232-49.
15. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Neuropsychology of HIV Associated Neurocognitive Disorders. *Neuropsychol Rev* 2009;19:152-68.
16. Kaul M, Lipton SA. Mechanisms of Neuroimmunity and Neurodegeneration associated with HIV-1 Infection and Aids. *J Neuroimmune Pharmacology* 2006;1:38-151.
17. Benedict RHB, Mezhr JJ, Walsh K, Hewitt RG. Impact of human immunodeficiency virus type-1 associated cognitive dysfunction on activities of daily living and quality of life. *Arch Clin Neuropsychol* 2000;15(6):535-44.
18. Shor-Posner G. Cognitive function in HIV-1 infected drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25(Suppl.1):S70-3.
19. Vázquez-Justo E, Rodríguez-Álvarez M. Influencia de factores no relacionados con la infección en el rendimiento neuropsicológico de seropositivos al VIH. *Rev Neurol* 2002;5:474-480.
20. Anand P, Springer SA, Copenhaver MM, Altice FL. Neurocognitive impairment and HIV risk factors: A reciprocal relationship. *AIDS Behav* 2010;14(6):1212-26.
21. Satz P, Morgenstern, H, Miller, EN, *et al.* Low education as a possible risk factor for cognitive abnormalities in HIV1: findings from the multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6(5):503-11.
22. Carnero-Pardo C. Educación, demencia y reserva cerebral. *Rev Neurol* 2000;31:584-92.
23. Basso MR, Bornstein, RA. Effects of immunosuppression and disease severity upon neuropsychological function in HIV infection. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22(1):104-14.
24. Ryan EL, Byrd D, Mindt RM, Raush JW, Morgello S. Understanding the neuropsychological profile of HIV+ participants with low literacy: role of the general ability measure for adults (GAMA). *Clin Neuropsychol* 2008;22(6):1018-34.
25. Hinkin CH, van Gorp WG, Weisman JD, Thommes J, Buckingham S. Depressed mood and its relationship to neuropsychological test performance in HIV seropositive individuals. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992;14:289-97.
26. Cummings JL. The neuroanatomy of depression. *J Clin Psychiatry* 1993;54(Suppl):S14-20.
27. Selnes OA, Galai N, Bacellar H, *et al.* Cognitive performance after progression to AIDS: A longitudinal study from the multicenter AIDS cohort study. *Neurology* 1995;45:267-75.
28. Grant I. Neurocognitive disturbances in HIV. *Int Rev Psychiatry* 2008;20(1):33-47.
29. Lovejoy TI, Suhr JA. The relationship between neuropsychological functioning and HAART adherence in HIV-positive adults: A systematic review. *AIDS Behav* 2009;32:389-405.
30. Stillely CS, Bender MC, Dunbar-Jacob J, Sereika S, Ryan CM. The impact of cognitive functions on medication management: Three studies. *Health Psychol* 2010;29(1):50-5.
31. Barclay TR, Hinkin CH, Castellon SA, *et al.* Age-associated predictors of medication adherence in HIV-positive adults: Health beliefs, self-efficacy, and neurocognitive status. *Health Psychol* 2007;26(1):40-9.
32. Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula RS, *et al.* Medication adherence among HIV+ adults: Effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology* 2002;59:1944-50.
33. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, *et al.* Medication adherence in HIV infected adults: Effect of patients, age, cognitive status and substance abuse. *AIDS* 2004;18(Suppl. 1):S19-25.
34. Solomon TM, Halkitis PN. Cognitive executive functioning in relation to HIV medication adherence among gay, bisexual, and other men who have sex with men. *AIDS Behav* 2008;12:68-77.
35. Waldrop-Valverde D, Ownby RL, Wilkie FL, *et al.* Neurocognitive aspects of medication adherence in HIV-positive injecting drug users. *AIDS Behav* 2006;10:287-97.
36. Levine A, Hinkin C, Castellon S, Mason, *et al.* Variations in patterns of highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence. *AIDS Behav* 2005;9:355-62.
37. Applebaum AJ, Reilly LC, Gonzalez JS, *et al.* (2009). The impact of neuropsychological functioning on adherence to HAART in HIV-infected substance abuse patients. *AIDS Patient Care STDs* 2009;23(6):455-62.
38. Ettenhofer ML, Hinkin CH, Castellon SA, *et al.* Aging, neurocognition, and medication adherence in HIV infection. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17(4):281-90.
39. Tozzi V, Balestra P, Galgani S, *et al.* Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1 associated neurocognitive impairment. *AIDS* 1999;13:1889-97.
40. Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, *et al.* Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(3):244-53.
41. Nieuwkerk PT, Gisolf EH, Reijers MH, *et al.* Long-term quality of life outcomes in three antiretroviral treatment strategies for HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15(15):1985-91.
42. Parsons TD, Braaton AJ, Hall CD, Roberston KR. Better quality of life with neuropsychological improvement on HAART. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:11.
43. Antinori A, Arendt G, Becker JT, *et al.* Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69(18):1789-99.
44. Geocze L, Mucci S, De Marco MA, Nogueira-Martins LA, Citero VA. Qualidade de vida e adesão ao tratamento anti-retroviral de pacientes portadores de HIV. *Rev Saúde Pub* 2010;44(4):743-9.
45. Gibbie T, Mijch A, Ellen S, *et al.* Depression and neurocognitive performance in individuals with HIV/AIDS: 2-year follow-up. *HIV Med* 2006;7:112-21.
46. Judd F, Cockram A, Komiti A *et al.* Depressive symptoms reduced in individuals with HIV/AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: A longitudinal study. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:1015-21.
47. Liu C, Johnson L, Ostrow D, *et al.* Predictors for lower quality of life in the HAART era among HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:470-7.
48. Campsmith ML, Nakashima AK, Davidson AJ. Self-reported health-related quality of life in persons with HIV infection: Results from a multi-site interview project. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:12.
49. Chandra PS, Satyanarayana VA, Satishchandra P, Satish KS, Kumar M. Do men and women with HIV differ in their quality of life? A study from South India. *AIDS Behav* 2009;13:110-7.
50. Pereira M, Canavarró MC. Gender and age differences in quality of life and the impact of psychopathological symptoms among HIV-infected patients. *AIDS Behav* 2011. Epub ahead of print.
51. Canavarró MC, Pereira M, Simões MR, Pintassilgo AL. Quality of life assessment in HIV-infection: Validation of the European

- Portuguese version of WHOQOL-HIV. *AIDS Care* 2011;23(2):187-94.
52. Hays RD, Cunningham WE, Sherbourne CD, *et al.* Health-related Quality of Life in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection in the United States: Results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *Am J Med* 2000;108:714-22.
 53. Rai Y, Dutta T, Gulati AK. Quality of life of HIV-infected people across different stages of infection. *J Happiness Stud* 2010;11:61-9.
 54. Call SA, Klapow JC, Stewart KE, *et al.* Health-related quality of life and virologic outcomes in an HIV clinic. *Qual Life Res* 2000;9:977-85.
 55. Kemmler G, Schmied B, Shetty-Lee A, *et al.* Quality of life of HIV-infected patients: Psychometric properties and validation of the German version of the MQOL-HIV. *Qual Life Res* 2003;12:1037-50.
 56. Aranda-Naranjo B. Quality of life in the HIV-positive patient: Implications and consequences. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2004;15(5 Suppl.):20S-27S.
 57. Kagee A, Martin L. Symptoms of depression and anxiety among a sample of South Africans living with HIV. *AIDS Care* 2010;22:159-65.
 58. Kowal J, Overduin LY, Balfour L, *et al.* The role of psychological and behavioral variables in quality of life and the experience of bodily pain among persons living with HIV. *J Pain Symptom Manage* 2008;36:247-58.
 59. Gorman AA, Foley JM, Ettenhofer ML, Hinkin CH, van Gorp WG. Functional consequences of HIV-associated neuropsychological impairment. *Neuropsychol Rev* 2009;19:186-203.
 60. Osowiecki DM, Cohen RA, Morrow KM, *et al.* Neurocognitive and psychological contributions to quality of life in HIV-1 infected women. *AIDS* 2000;14:1327-32.
 61. Tozzi V, Balestra P, Galgani S, *et al.* Neurocognitive performance and quality of life in patients with HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;9(8):643-52.
 62. Tozzi V, Balestra P, Murri R, *et al.* Neurocognitive impairment influences quality of life in HIV-patients receiving HAART. *Int J STD AIDS* 2004;15(4):254-9.
 63. Rabkin JG, McElhiney M, Ferrando SJ, Van Gorp W, Lin SH. Predictors of employment of men with HIV/AIDS: A longitudinal study. *Psychosom Med* 2004;66(1):72-8.
 64. Applebaum AJ, Otto MW, Richardson MA, Safren SA. Contributors to neuropsychological impairment in HIV-infected and HIV-uninfected opiate-dependent patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010;32(6):579-89.
 65. Vázquez-Justo E, Rodríguez-Álvarez M, Otero MJ. Influence of depressed mood on neuropsychological performance in HIV-seropositive drug users. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:25-258.
 66. Waldrop-Valverde D, Ownby R, Kumar M. Influence of depression and HIV serostatus on the neuropsychological performance of injecting drug users. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:372-8.
 67. Woods SP, Rippeth JD, Frol AB, *et al.* Interrater reliability of clinical ratings and neurocognitive diagnosis in HIV. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26(6):759-78.
 68. Cespedes MS, Aberg JA. Neuropsychiatric complications of antiretroviral therapy. *Drug Saf* 2006;29(10):865-74.

Correspondência:

Marco Pereira
 Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento
 Vocacional e Social
 Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação
 da Universidade de Coimbra
 Rua do Colégio Novo, Apartado 6153,
 3001-802 COIMBRA, Portugal
 marcopereira@fpce.uc.pt