

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Associação entre trauma na infância e sintomas de depressão, dor e função executiva em pessoas que vivem com HIV - estudo transversal em amostra de um centro de referência no interior do Brasil

CYNTIA LETICIA BATISTETTI

**Dourados - MS
2018**

CYNTIA LETICIA BATISTETTI

Associação entre trauma na infância e sintomas de depressão, dor e função executiva em pessoas que vivem com HIV- estudo transversal em amostra de um centro de referência no interior do Brasil

Área do CNPq: 4.00.00.00-1

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Doenças Crônicas e Infecto-Parasitárias

Orientador: Prof.^a Dr.^a Elisabete Castelon Konkiewitz

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

B333a Batistetti, Cynthia Leticia
 Associação entre trauma na infância e sintomas de depressão dor e
 função executiva em pessoas que vivem com HIV : estudo transversal
 em amostra de um centro de referência no interior do Brasil / Cynthia
 Leticia Batistetti. –2018.
 79 f.

 Orientador: Elsabete Castelon Konkiewitz.
 Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)–Universidade Federal
 da Grande Dourados, 2018.

 1. Depressão. 2. HIV. 3. Doenças neuropsiquiáticas. 4. Disfunção
 Neurocognitiva. 5. Dor. 6. Traumas em Crianças. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com dados fornecidos pelo autor

©Todos os direitos reservados. Permitido a publicação parcial desde que citada a fonte.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA POR
CYNTIA LETICIA BATISTETTI, ALUNO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "DOENÇAS CRÔNICAS E INFECTO-PARASITÁRIAS", REALIZADA NO DIA 30 DE AGOSTO DE 2018.

Ao trigésimo dia do mês de agosto do ano de dois mil e dezoito (30/08/2018), às 14h, em sessão pública, realizou-se, no Auditório da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada "Associação entre traumas da infância e sintomas de depressão, dor e função executiva em pessoas que vivem com HIV-estudo transversal em amostra de um centro de referência no interior do Brasil" apresentada pela mestrandia **CYNTIA LETICIA BATISTETTI**, do Programa de Pós-Graduação Mestrado em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos professores **Dra. Elisabete Castelon Konkiewitz** (Presidente/orientador), **Dra. Herintha Coeto Neitzke Abreu** (membro titular/programa); **Dr. Fábio Juliano Negrão** (membro titular/programa) e **Dra. Juliana Loprete Cury** (membro externo). Iniciada sessão, a presidência deu a conhecer ao candidato e aos integrantes da Banca as normas a serem observadas na apresentação da Dissertação. Após o candidato ter apresentado a sua Dissertação, no tempo previsto de 30 até 40 minutos, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições, que foram intercaladas pela defesa do candidato, no tempo previsto de até 240 minutos. Terminadas as arguições, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou ao julgamento, tendo sido o candidato considerado **APROVADO**, fazendo *jus* ao título de **MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Dourados, 30 de agosto de 2018.

Dra. Elisabete Castelon Konkiewitz _____

Dra. Herintha Coeto Neitzke Abreu _____

Dr. Fábio Juliano Negrão _____

Dra. Juliana Loprete Cury _____

ATA HOMOLOGADA EM: __/__/__, PELA PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA / UFGD.

Profa. Kely de Picoli Souza
Pró-Reitora de Ensino de Pós-Graduação e Pesquisa

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todas as pessoas que gratuitamente compartilharam suas vivências num objetivo muito maior que eles próprios.

AGRADECIMENTO

À Deus por ser a força, intuição e refúgio.

Aos meus pais, Zarur e Maria Luisa, por serem os maiores exemplos de honestidade, verdade e amor; recordando-me sempre o motivo pelo qual eu devo prosseguir.

Ao meu noivo, Bruno, que pacientemente me acompanhou e motivou em cada etapa deste percurso, meu amor e gratidão dificilmente retribuirão todo o cuidado que foi dispensado a mim.

À minha orientadora, Elisabete, mulher de fibra e de uma inteligência admirável, devo o agradecimento pela escuta sensível e prontidão em contribuir com a viabilidade deste trabalho.

Aos meus irmãos, Vinicius e Simone, que não mediram esforços para compensar minha ausência no cuidado da família, jamais me esquecerei da generosidade de vocês.

Ao meu sobrinho, Arthur, que tão pequeno se fez grande em suportar a saudade e esperar a "titi" cheio de amor e gracejos.

Aos meus amigos de perto e de longe, que são minha fonte de inspiração e me conhecem como ninguém, assim, me recordam do que sou capaz.

Aos meus amigos e colegas de profissão da UNIGRAN, grandes educadores e seres humanos que, com sua compreensão e paciência, mostraram-me sempre soluções.

Às minhas queridas companheiras de mestrado, vocês tornaram essa etapa da minha vida menos solitária e muito divertida.

EPÍGRAFE

A árvore não prova
a doçura dos próprios frutos;
o rio não bebe suas próprias ondas;
as nuvens não despejam água sobre si mesmas.
A força dos bons deve ser usada
para benefício de todos.

(PROVÉRBIOS HINDUS)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Influência do Transtorno Depressivo Maior no desequilíbrio simpático	23
Figura 2 - Transtornos neurocognitivos: papel da infecção pelo HIV	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
SNC	Sistema Nervoso Central
PVHIV	Pessoas que vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana
T CD4+	Linfócitos T auxiliar
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
HIV+	Infecção positiva pelo HIV
HIV-1	HIV tipo antigênico 1
HIV-2	HIV tipo antigênico 2
TARV	Terapia antirretroviral
TARV-c	Terapia antirretroviral combinada
HAND	Desordem neurocognitiva associada ao HIV
LCR	Líquido cefalorraquidiano
BHE	Barreira hematoencefálica
Tat	Proteína transcricional transmembrana
gp120	Glicoproteína de envelope
NMDA	N.metil-D-aspartato
NO	Óxido nítrico
MDM	Monócitos derivados dos mastócitos
INSM	Instituto Nacional de Saúde Mental
DNM	Desordem neurocognitiva menor
D-HIV	Demência associada ao HIV
TDM	Transtorno depressivo maior
NA	Noradrenalina
5-HT	Serotonina
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CPF	Córtex pré-frontal
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
CRH	Hormônio liberador de corticotropina
IL-6	Interleucina 6
NF-kB	Fator de transcrição nuclear kappa-B

Associação entre trauma na infância e sintomas de depressão, dor e função executiva em pessoas que vivem com HIV - estudo transversal em amostra de um centro de referência no interior do Brasil

RESUMO

Pessoas que vivem com HIV possuem riscos elevados de desenvolverem no curso de suas vidas doenças neuropsiquiátricas, desordens neurocognitivas e dor. Um histórico de trauma nas primeiras fases do desenvolvimento pode induzir modificações neurobiológicas nas funções cerebrais e provocam decréscimo na saúde mental e função cognitiva. Recentemente, a vivência de eventos traumáticos na infância tem sido relacionada a severidade dos sintomas de dor, depressão e decréscimo cognitivo em PVHIV na vida adulta. Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de trauma na infância e depressão em PVHIV em um centro de referência no Centro-Oeste do Brasil e suas possíveis associações a desordens neuropsiquiátricas, dor, declínio cognitivo e variáveis socioeconômicas. Para isto, 80 pessoas que vivem com HIV provenientes do SAE/Dourados, foram avaliadas para contagem de linfócitos CD4 e carga viral, inquérito sociodemográfico, Questionário de Trauma na Infância (QTI), Escala de Rastreamento Populacional para Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (EDCE), Inventário Breve de Dor (IBD) e triagem para transtornos neurocognitivos (Teste de Trilhas A e B, Teste Stroop e Bateria de Avaliação Frontal). A prevalência de trauma na infância foi 72,6% com 31,3% para traumas moderados a extremos. Trauma na infância se associou a sintomas depressivos ($p < 0,001$; $\rho = 0,350$), classe social desfavorecida ($p < 0,05$, $\rho = 0,241$) e baixo emprego ($p < 0,001$; $\rho = -0,306$). Dor e déficit cognitivo se associaram a sintomas de depressão ($p < 0,001$; $\rho = 0,487$ e $p < 0,05$; $\rho = -0,220$, respectivamente), entretanto, não estiveram associados a trauma na infância. Esses resultados sugerem alta prevalência de trauma infantil nas PVHIV e moderada associação com sintomas depressivos, mas não houve relação com a severidade da dor e declínio cognitivo.

Palavras-chave: Depressão, HIV/AIDS, Trauma na infância, desordem neurocognitiva, dor

Association between childhood trauma and symptoms of depression, pain and neurocognitive disorders in people living with HIV - cross-sectional study of a reference center sample in the interior of Brazil

ABSTRACT

People living with HIV have high risks of developing neuropsychiatric diseases, neurocognitive disorders and pain in the course of their lives. A history of trauma in the early stages of development may induce neurobiological changes in brain functions and lead to a decrease in mental health and cognitive function. Recently, the experience of traumatic events in childhood has been related to the severity of symptoms of pain, depression and cognitive decline in PLHIV in adult life. In this context, the objective of the present study was to evaluate the prevalence of childhood trauma and depression in PLHIV in a reference center in the Center-West of Brazil and its possible associations to neuropsychiatric disorders, pain, cognitive decline and socioeconomic variables. For this, 80 people living with HIV (PLVHIV) from SAE / Dourados were evaluated for CD4 + lymphocyte count and viral load, sociodemographic survey, Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), Population Screening Scale for Depression of the Center for Epidemiological Studies (CES-D), Brief Pain Inventory (BPI) and screening for neurocognitive disorders (Trail Making Test A and B, Stroop Test and Frontal Assessment Battery). The prevalence of trauma in childhood was 72.6% with 31.3% for moderate to extreme trauma. Childhood trauma was associated with depressive symptoms ($p < 0.001$), social class disadvantaged ($p < 0.05$) and low employment ($p < 0.001$). Trauma was not associated with pain and cognitive decline, but depressive symptoms showed a significant association with pain ($p < 0.001$) and neurocognitive disorder ($p < 0.05$). These data suggest a high prevalence of childhood trauma in PLHIV and a moderate association with depressive symptoms, but did not interfere with the presence of pain and cognitive dysfunction.

Keywords: Depression, HIV/AIDS, Childhood trauma, Neurocognitive disorders, pain

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 HIV	14
2.2 HIV e a infecção do Sistema Nervoso Central	15
2.3 Distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (HAND).....	17
2.4 Depressão	20
2.4.1 Depressão em PVHIV	24
2.5 Trauma na infância	25
2.5.1 Trauma na infância e o impacto sobre o sistema imune.....	30
2.5.2 Trauma na infância e a infecção HIV	31
2.6 HIV, Trauma na Infância e HAND	32
2.7 HIV, Trauma na infância e dor	34
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
5 APÊNDICE	42
A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	42
Artigo 1: Revista AIDS Care.....	46
Methods	48
6 CONCLUSÕES	62
7 ANEXOS	63
PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	72

1 INTRODUÇÃO

Em 2015, estimou-se que aproximadamente 830.000 pessoas viviam com HIV no Brasil, uma prevalência de 0.40% (BRASIL, 2015). Além do papel que a infecção pelo HIV desempenha sobre o sistema imune culminando em doenças oportunistas (MANZARDO et al., 2015), suas repercussões alteram o funcionamento do cérebro desde as modulações sobre a neurotransmissão dopaminérgica, neurogênese no hipocampo, respostas ao estresse via eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e neuroinflamação (Del GUERRA et al., 2013).

Clinicamente, as alterações no sistema nervoso central (SNC) podem ser determinantes para o desenvolvimento de disfunções cognitivas, distúrbios psiquiátricos, alterações de humor, dor crônica e disfunção executiva (LAMERS et al, 2014; LAU, WONG, 2013; LAWSON et al., 2016; MAKI et al., 2015). Estudos apontam que pessoas que vivem com o HIV (PVHIV) são mais susceptíveis a desenvolverem comportamentos de risco, baixa adesão ao tratamento antirretroviral, baixos níveis de saúde física e mental, isolamento social, suicídio e menor capacidade de resiliência (MCGOWAN, et al., 2017).

Alta prevalência de sintomas de depressão em PVHIV recém diagnosticadas foram apresentados por Nomoto et al. (2015), e se associaram a menor renda, desvantagem social e piores índices de qualidade de vida.

Nas últimas décadas, a investigação sobre eventos adversos na infância ganhou espaço no cenário científico, uma vez que houve uma alta prevalência na população mundial, cerca de 11,8% (FELITTI et al., 1998; STOLTENBORGH et al., 2011), chamando a atenção principalmente para as altas incidências em países da América do Sul e com baixa renda per capita (VIOLA et al., 2016).

Há robustas evidências de que pessoas que vivenciaram algum tipo de maltrato nos primeiros anos de vida apresentem maiores riscos de desenvolvimento de depressão, dor, déficits cognitivos e estilo de vida que repercute em risco na vida adulta (LEE, HOAKEN, 2007; KESSLER et al., 2010; CATTANEO et al., 2015). A propósito do tema, Pence et al. (2012) demonstraram alta associação entre trauma na infância em PVHIV e variáveis que repercutem em pior saúde física e mental na vida adulta.

Abuso e negligência foram considerados fatores de risco para o desenvolvimento de doenças psiquiátricas e psicossomáticas, bem como o excesso de hormônios de estresse durante as fases iniciais do desenvolvimento influenciam a formação sináptica e atrofia neuronal, predispondo a psicopatias (KESSLER et al., 2010).

Evidências sugerem que a ocorrência de adversidade na infância em PVHIV repercute clinicamente na cognição, dor, sintomas de depressão e contexto social na vida adulta (RAYMOND et al, 2017; WOMERSLEY et al., 2017; SANSONE et al., 2013).

Instrumentos de triagem válidos e confiáveis foram descritos para investigar as diferentes categorias do trauma (Versão curta do Questionário de Trauma na Infância) (GRASSI-OLIVEIRA; STEIN; PEZZI, 2006). Para verificar suas repercussões na vida adulta, testes rápidos, de fácil compreensão e que tenham coerência entre os desfechos e padrões de resposta são preferencialmente escolhidos (Escala de rastreamento populacional para depressão do centro de estudos epidemiológicos; Inventário resumido de dor; Bateria de Avaliação Frontal; Teste de Trilhas e Teste de Stroop) (BATISTONI; NERI; CUPERTINO, 2007; CLEELAND; RYAN, 1994; DE PAULA et al., 2013, SANCHEZ et al., 2009; SCARPINA & TAGINI, 2017)

Portanto, os objetivos deste estudo foram investigar a prevalência de trauma na infância e depressão em PVHIV no centro-oeste do Brasil; a associação entre trauma na infância e sintomas de depressão, dor, declínio cognitivo e características sociodemográficas na vida adulta.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HIV

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus que infecta os órgãos e células vitais do sistema imune, especialmente as células CD4. Possui dois tipos, o HIV-1 que é a forma de apresentação mais frequente e mais virulenta e o HIV-2, responsável por uma pequena parcela de infecções por ser menos transmissível, permanecendo em grande parte na África Ocidental. Uma das principais características do HIV-1 é sua alta variabilidade genética e heterogeneidade extensa. Esta característica se dá pela tipicidade de seus traços moleculares, o que permite variação, recombinação e alta diversificação (LAU; WONG, 2013).

Desde a primeira observação clínica do vírus HIV em humanos nos Estados Unidos, descrita em 1981, a infecção tornou-se uma epidemia mundial. Estima-se que cerca de 36,7 milhões de pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) vivam no mundo (UNAIDS/WHO, 2015), e aproximadamente 830.000 pessoas vivam com HIV no Brasil, com uma prevalência de 0.40% (WHO, 2016).

O vírus progride na ausência de terapia antirretroviral (TARV) - uma terapia medicamentosa que diminui ou evita a replicação viral; e a taxa de progressão do vírus varia muito entre características individuais, como idade, estado imune, acesso aos cuidados de saúde, existência de outras infecções, herança genética da pessoa infectada e a resistência a certas cepas de HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). As repercussões da infecção culminam em doenças oportunistas (MANZARDO et al., 2015) e as alterações neurocognitivas e desordem depressiva maior são complicações comuns da AIDS no sistema nervoso central (ZAYYAD; SPUDICH, 2015), numa prevalência em torno de 36% e 45%, respectivamente (ALMEIDA, 2013).

É muito claro o papel da infecção pelo HIV na falha progressiva do sistema imune, o qual pode conduzir ao aumento da vulnerabilidade e subsequentemente infecções e outras desordens de caráter imune, inclusive aumento no risco de câncer. A progressão do HIV ocorre em quatro estágios: infecção primária; estágio clinicamente assintomático, infecção pelo HIV sintomática e progressão da infecção pelo HIV para a AIDS, e está associado com a progressiva redução da contagem de células T CD4. Estes estágios podem ter diferentes durações e severidade de sintomas (ARSENIU; ARVANITI; SAMAKOURI, 2014).

Embora o tratamento com terapia antirretroviral combinada (TARV-c) melhorou significativamente ao longo dos anos e prolongou a vida das pessoas infectadas com HIV-1, estima-se que até a metade destes indivíduos irá desenvolver uma desordem neurocognitiva associada ao HIV (HAND), que não é efetivamente tratada pela TARV e aumenta significativamente a morbidade (LAMERS et al., 2014).

A depressão é a desordem neuropsiquiátrica mais comum em PVHIV e está presente em cerca 36% das pessoas infectadas. Estima-se que até 50% das pessoas infectadas pelo vírus têm ou terão ao menos 1 episódio significativo de depressão ao longo da vida (DEL GUERRA F.B., 2013). Sintomas depressivos em PVHIV podem interferir substancialmente em sua qualidade de vida, adesão à TARV e acompanhamento do tratamento a longo prazo (MAES et al., 2011).

Outro aspecto clínico relevante da infecção pelo HIV é a presença de dor, sintoma muito prevalente em indivíduos HIV/AIDS, variando sua ocorrência em torno de 35 a 91% dos casos, independente da terapia antirretroviral (NEWSHAN; STAATS, 2012).

Além das repercussões negativas da infecção pelo HIV sobre o bem-estar social, mental e físico de PVHIV, ao expandirmos a discussão frente a um contexto social, econômico e familiar nos quais estas pessoas estão inseridas, um tema muito sensível tem surgido: a ocorrência de adversidade na infância.

Os aspectos neurobiológicos dos maus-tratos infantis e suas repercussão na vida adulta se tornam um capítulo a ser discutido em profundidade no decorrer do texto, justamente pela relevância do tema no contexto do HIV, uma vez que abuso físico e sexual na infância são mais comuns em indivíduos HIV positivos e podem ter graves repercussões na vida adulta (PENCE et al., 2012).

2.2 HIV e a infecção do Sistema Nervoso Central

Ao lado do sistema linfóide, o SNC é um importante alvo para a infecção pelo HIV. É frequente a detecção do vírus no líquido cefalorraquidiano (LCR) e tecido cerebral, independente do estágio e evolução da infecção, não se relacionando diretamente a sintomas neurológicos. O vírus infecta e replica-se em macrófagos, micróglia e células multinucleadas da glia, mas está, principalmente, livre e presente no líquido cefalorraquidiano acelular. O SNC é o segundo sistema corporal mais infectado, e isto pode ser explicado pela característica neurotrófica do vírus, além da pobre penetração das drogas antirretrovirais na presença de uma barreira hematoencefálica intacta (CHRISTO, 2010).

A natureza das alterações neurológicas é muito variada e qualquer parte do neuroeixo pode ser acometida. Por este motivo, diferentes etiologias podem ser investigadas, como causas infecciosas, neoplásicas, cerebrovasculares, tóxico-metabólicas, nutricionais, autoimunes e relacionadas ao próprio vírus como neuropatias, mielopatias e alterações cognitivas (CHRISTO, 2010). O fator mais importante da susceptibilidade a neuroinfecção é o grau de imunossupressão (LAMERS et al., 2014)

Embora alterações do tecido cerebral relacionadas ao HIV tenham sido documentadas desde o início da epidemia em 1981, estudos recentes se concentram em entender quando e como o HIV penetra a barreira hematoencefálica (BHE) e estabelecem infecção local. A hipótese conhecida como "cavalo de Tróia" sugere que o vírus entra principalmente através de linfócitos T CD4 ou possivelmente utiliza-se de monócitos durante a vigilância de rotina apenas para continuar infectando células locais do SNC. Outra hipótese sugere que o HIV também é capaz de interromper a integridade da BHE através da alteração da expressão de proteínas de modificação pós-traducional críticas para a manutenção das junções endoteliais da BHE (ZAYYAD; SPUDICH, 2015)

Após a entrada viral durante infecção aguda, inflamação e ativação imune no cérebro e nos compartimentos que circulam o LCR podem ser detectados imediatamente. Esta explosão inicial de inflamação parece ser um gatilho que inicia uma cascata de ativação imune no SNC, que pode durar meses ou até anos, se não reparada por meio da TARV (ZAYYAD; SPUDICH, 2015).

O dano causado pelo HIV no SNC pode começar logo após a infecção. Os principais modelos patogênicos de lesão neuroimune são baseados no aumento do tráfico de células imunes e moléculas pró-imunes solúveis para o SNC, liberação de citocinas e quimiocinas que amplificam esse ciclo de neuroinflamação e produção de moléculas neurotóxicas que danificam neurônios. Investigações recentes destacam mecanismos específicos, que vão desde o impacto do estresse oxidativo das respostas inflamatórias, à proteína de envelope do HIV conhecida como Tat que interfere nas vias transcricionais neuronais (ZAYYAD; SPUDICH, 2015).

Foi observado que a neurotoxicidade do HIV é promovida por proteínas virais liberadas após a neuroinfecção. A proteína Tat, induz morte neuronal por mecanismos incluindo ativação excitatória do receptor de glutamato, desregulação do cálcio intracelular, estresse oxidativo e produção de citocina. Posteriormente, a Tat pode ser liberada por células infectadas pelo HIV, como astrócitos, microglia e macrófagos e ser absorvida por células vizinhas, incluindo neurônios (DEL GUERRA et al., 2013).

A glicoproteína de membrana gp120 também pode contribuir diretamente ou indiretamente para a indução de morte neuronal pela infecção HIV, em parte pela habilidade de hiper ativar os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), os quais resultam em geração de óxido nítrico (NO) e em última instância, morte neural. Outro mecanismo de toxicidade pelo HIV ocorre via sistemas dopaminérgicos, que afetam outras regiões cerebrais relacionadas a mecanismos glutamatérgicos e receptores NMDA. Altos níveis de dopamina na junção pré-sináptica podem potencializar o dano neurológico e elevar os níveis de estresse oxidativo e excitotoxicidade por aumento da replicação do HIV (DEL GUERRA et al., 2013).

Células presentes no tecido nervoso central, como micróglia e astrócitos podem ser infectados, porém não participam ativamente das alterações ocasionadas pela neuroinfecção. A micróglia participa da homeostase cerebral, são células de longa duração que interagem estreitamente com neurônios e astrócitos; elas examinam o SNC para identificar, corrigir ou degradar qualquer subproduto de células, funcionando também sinalizando agentes infecciosos. É importante notar que embora a micróglia não se replique no cérebro, seus mecanismos de atuação podem contribuir para a patogênese dos distúrbios neurocognitivos relacionados ao HIV (LAMERS et al., 2014)

Outras células cerebrais, como astrócitos, oligodendrócitos e neurônios, são impactados, mas não necessariamente infectados pelo HIV. A literatura sobre a infecção ativa do HIV em astrócitos é conflitante, no entanto, os neurônios e os oligodendrócitos são afetados pelos monócitos derivados dos mastócitos (MDM) resultando em mudanças cognitivas, motoras e comportamentais (LAMERS et al., 2014).

2.3 Distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (HAND)

Embora o tratamento com terapia antirretroviral combinada (TARVc) melhorou significativamente ao longo dos anos e prolongou a vida das pessoas infectadas com HIV-1, estima-se que até a metade destes indivíduos irá desenvolver uma desordem neurocognitiva associada ao HIV (HAND), que não são efetivamente tratados pela TARVc e aumentam significativamente a morbidade (SCUTARI et al., 2014).

A HAND é uma doença neuroinflamatória, um termo amplo que descreve uma série de eventos associados aos macrófagos em cérebros doentes e em envelhecimento (LAMERS et al., 2014). O critério Frascati, baseado em um consenso descrito pelo Instituto Nacional de Saúde Mental (INSM) e Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e AVC (NINDS) em 2007, serviu como base para distinguir as diferentes categorias de HAND: comprometimento neurocognitivo assintomático, desordem neurocognitiva menor (DNM) e demência associada

ao HIV (D-HIV). Com o advento desta classificação, pode-se interpretar com mais clareza a incidência dos distúrbios neurocognitivos, sendo que embora tenha havido um declínio no D-HIV, nota-se uma maior persistência das categorias menores, com porcentagens freqüentemente citadas de 20% para D-HIV e até 50% para distúrbios cognitivos menores (TEDALDI; MINNITI; FISCHER, 2015)

Déficits neurocognitivos na infecção pelo HIV são um forte indicador de infecção do SNC pelo vírus. No início da epidemia de infecção pelo HIV, uma grande parcela de manifestações neurológicas foi relacionada a infecções oportunistas do SNC, incluindo a toxoplasmose e leucoencefalopatia multifocal progressiva. Uma mudança conceitual ocorreu a partir de 1987, reconhecendo a demência do complexo AIDS como uma manifestação do próprio HIV em vez de uma infecção alternativa (ZAYYAD; SPUDICH, 2015).

Uma vez que o HIV é capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica, ele pode causar infecção do SNC. A infecção deste compartimento envolve diferentes tipos de células, mas principalmente macrófagos, que desempenham um papel crucial no processo de neurodegeneração, liberando neurotoxinas, citocinas inflamatórias e proteínas virais. A otimização da entrega de drogas antirretrovirais no SNC por nanoformulações tem melhorado o controle de distúrbios neurocognitivos associados ao HIV e tem fortemente limitado a replicação do HIV-1. No entanto, ainda é insuficiente para limitar a compartimentação viral e para abolir a replicação residual viral no SNC (SCUTARI, 2017).

MAKI et al., (2015), publicou um estudo de coorte realizado em 1019 mulheres infectadas pelo HIV e encontrou um efeito pequeno do vírus sobre a cognição, associando idade, anos de estudo e raça como fatores mais fortemente associados a performance cognitiva do que a carga viral. Estes dados ainda são insuficientes para que compreendamos os fatores associados ao declínio cognitivo relatado em pessoas infectadas com o HIV. Indicadores biológicos de neuroinflamação, como citocinas pró-inflamatórias (interleucina IL-1b, IL-6, interferon gama) foram identificados em modelos animais ou post-mortem, no entanto, poucos progressos foram feitos no que diz respeito ao tratamento e identificação de biomarcadores para aqueles que vivem com a infecção por HIV e HAND (LAMERS et al., 2014; CATTANEO et al., 2015).

Em infecção avançada, a ativação imune do SNC, como a sinalização de monócitos, tem sido associada a comprometimento neurocognitivo. KAMAT et al., 2012, estudaram pacientes em estágio avançado de infecção pelo HIV que nunca fizeram uso de TARV e verificaram que aqueles diagnosticados com HAND exibiram níveis mais elevados de quimiocinas inflamatórias e citocinas do que aqueles que não exibiam HAND, porém, tinham

comparáveis níveis de RNA do HIV, demonstrando que embora o grau de infecção fosse semelhante, as alterações inflamatórias estavam mais presentes naqueles com distúrbios neurocognitivos.

A infecção no SNC gera persistente inflamação mesmo em pacientes com controle de carga viral, mas ainda não se sabe se a cascata de ativação imune no SNC é suficiente para a progressão da HAND, o que está claro é que a neuroinflamação pode não ser o único fator responsável pela neurodegeneração (ZAYYAD; SPUDICH, 2015).

Clinicamente, a apresentação dos distúrbios neurocognitivos pelo HIV tem início insidioso e pode se caracterizar num primeiro momento, por dificuldade de concentração, apatia e habilidade de raciocínio lentificada. Estes sintomas podem ser confundidos com depressão e ansiedade. Nos estágios mais tardios a síndrome progride causando disfunções de memória, inabilidade de leitura e alterações de personalidade acompanhados ou não de alterações motoras, bem como agitação, mania, alucinações e paranoia (CHRISTO, 2010).

Como relatado por Tedaldi et al. (2015), a TARV alterou a história natural dos sintomas cognitivos promovendo aumento dos níveis médios de linfócitos T CD4 nas PVHIV aumentando a sobrevida e melhorando as chances de reversão da HAND para formas mais leves. Mesmo assim, é importante reconhecer que os danos sutis podem possibilitar uma terapêutica específica para este quadro. Além da importância de monitorização da adesão do paciente à medicação, orientação aos familiares e controle dos fatores de risco modificáveis, como drogas de abuso e alcoolismo devem ser considerados.

Neste sentido, a avaliação neuropsicológica tem um papel fundamental na identificação e diagnóstico de transtornos cognitivos associados ao HIV. Para que a triagem neurocognitiva seja considerada sensível em detectar transtornos cognitivos em PVHIV, os domínios que devem ser incluídos são: atenção/concentração; rapidez do processamento da informação; função executiva; raciocínio/abstração; memória/aprendizado; habilidade visuoespacial; e funcionamento motor (CHRISTO, 2010).

Fato que se suporta em autores como Lee e Hoaken (2007), que ressaltam que a atenção, um dos pilares dos distúrbios neurocognitivos é um conceito com várias definições, muitas vezes divergentes e pode ser considerada como uma variável da atividade mental relacionada com a eficiência do processamento cognitivo. Ela não se refere a uma unidade unitária, mas engloba diversos mecanismos; não se liga a uma única estrutura anatômica e nem pode ser avaliada por um único teste ou prova.

Didaticamente, os domínios mentais afetados pela HAND podem ser agrupados em dois grupos: funções executivas e memória. O termo função executiva em neuropsicologia é

usualmente utilizado para descrever uma janela de componentes específicos de processamento cognitivo, como controle atencional, fluência, capacidade de abstração, auto regulação, planejamento, controle inibitório e inconstância cognitiva. Os mecanismos cerebrais mais correlacionados a estas capacidades mentais são os circuitos pré-frontais denominados dorsolateral, orbito frontal e cíngulo anterior (DE PAULA; MALLOY-DINIZ, 2013).

Mudanças no processamento, armazenamento e resgate da memória episódica também podem ocorrer. Alguns domínios de memória episódica, usualmente relatadas como esquecimento de eventos recentes, ou detalhes de algum evento são a clínica mais comum. Diferentes processos cognitivos são associados a memória episódica, incluindo memória de curto prazo, aprendizado, reconhecimento de conteúdo e resgate. O neurocircuito mais envolvido no complexo de memória episódica é o hipocampo, córtex pré-frontal, pré motor e parietal (DE PAULA; MALLOY-DINIZ, 2013). Ao lado dos distúrbios neurocognitivos do HIV, distúrbios de humor, transtornos psiquiátricos, e mais recentemente relatado na literatura, traumas na infância, podem ser fatores que contribuem para o decréscimo da função mental em adultos.

Segundo Troncoso e Conterno et al. (2015), distúrbios neurocognitivos e depressão podem impactar negativamente PVHIV, principalmente na qualidade de vida, atividades diárias e adesão ao tratamento medicamentoso. Em investigação de amostra brasileira infectada pelo HIV, a prevalência de comprometimento neurocognitivo foi alta (53,2%) e esteve associada ao sexo feminino, nível de escolaridade e baixos níveis de CD4.

2.4 Depressão

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo atualmente sofrem de depressão, um equivalente de 4.4% de toda a população mundial. No Brasil, o número de casos é cerca de 11,5 milhões, o que corresponde a uma prevalência de 5.8% da população (WHO, 2017). A maioria das psicopatologias desenvolvem-se no início da vida e tem seu pico durante a adolescência (RAYMOND et al., 2017). Segundo relatório emitido pela Agência de Saúde Pública do Canadá (2006), nenhum estudo até o momento foi capaz de descobrir a origem da vulnerabilidade para doenças mentais em seres humanos, no entanto, cerca de 75% das pessoas sofrendo de algum transtorno mental foram expostas a uma adversidade durante a infância.

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição neuropsiquiátrica complexa, altamente prevalente, caracterizada por um amplo espectro de sintomas. De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM V), alguns dos sintomas a

serem considerados são humor deprimido, acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades, perda ou ganho significativo de peso, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada, capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida, não atribuíveis a tratamento medicamentoso.

O transtorno depressivo maior tem uma prevalência num período de 12 meses de 6,6% e prevalência de 16,2% em toda a vida, é duas vezes mais comum nas mulheres do que nos homens e causa considerável prejuízo. As distribuições da idade de início sugerem que a depressão é predominante nas fases de vida útil. A desordem não só produz decréscimos nos níveis de saúde e funções laborais que são equivalentes aos de outras doenças crônicas (por exemplo, angina, artrite, asma e diabetes), mas também piora significativamente a saúde quando é comórbida com estas doenças, do que quando a depressão ocorre sozinha (KUPFER; FRANK; PHILLIPS, 2012)

Inúmeras hipóteses foram levantadas ao longo do tempo numa tentativa de explicar os mecanismos envolvidos na depressão. A hipótese clássica monoaminérgica, sustenta que há uma deficiência de neurotransmissores monoaminérgicos, principalmente noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) e esta depleção se relaciona a estruturas envolvidas na cognição, humor e atenção, sendo de tal modo, importantes mecanismos reguladores de humor. A hipótese da monoamina foi aceita como a hipótese mais comum de transtorno depressivo maior por um longo período devido a sua simplicidade e compreensão. Na verdade, a maioria dos antidepressivos utilizados atualmente foram considerados atuantes a partir da hipótese da monoamina (HIRSCHFIELD, 2000).

No entanto, a hipótese da monoamina não explica a latência da resposta aos antidepressivos. Além disso, muitos pacientes com TDM permaneceram refratários aos antidepressivos atualmente utilizados. Portanto, hipóteses alternativas são necessárias para explicar a latência da resposta aos antidepressivos. Estudos anteriores revelaram que o volume do hipocampo diminui em pacientes com TDM, o que provavelmente é causado pela falha do eixo (HPA) após a elevação dos glicocorticóides. Duas hipóteses foram propostas para explicar o volume do hipocampo: a hipótese da neuroplasticidade e a hipótese da neurogênese. A hipótese da neuroplasticidade explica como o volume do hipocampo diminui com as alterações morfológicas dos neurônios do hipocampo, como o encurtamento e redução na densidade das espinhas dendríticas. A hipótese da neurogênese explica como o volume do

hipocampo diminui com a diminuição da neurogênese no giro dentado do hipocampo (BOKU et al., 2017).

Pelo menos mais duas grandes hipóteses surgiram também numa tentativa de se explicar os mecanismos neurofisiológicos envolvidos no distúrbio depressivo, estas, baseadas em disfunção dos sistemas imune e inflamatório (hipótese de citocinas) ou plasticidade neuronal (hipótese neurotrófica). A hipótese da citocina sugere que diferentes estressores, bem como condições inflamatórias orgânicas podem desencadear depressão através de processos inflamatórios (MAES et al., 2009). De fato, infecções sistêmicas, câncer ou doenças autoimunes, bem como eventos de vida estressantes, são caracterizados por uma ativação do sistema imunológico periférico, que faz parte da resposta necessária do corpo para lidar com a condição adversa. No entanto, quando a ativação do sistema imunológico é prolongada, por exemplo por causa da persistência do evento adverso, citocinas e outros moduladores imunológicos podem acessar o cérebro e afetar diferentes sistemas cerebrais que desempenham um papel na vulnerabilidade de transtornos depressivos (CATTANEO et al., 2015).

A hipótese neurotrófica foi apresentada com base em uma série de evidências clínicas e pré-clínicas sugerindo que, além das mudanças do neurotransmissor, a depressão pode estar associada com anormalidades estruturais em diferentes regiões do cérebro também como defeitos na comunicação célula-célula. Mudanças na expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) podem representar um componente relevante para inabilidade funcional. Por exemplo, foi mostrado que ataques ou indução a supressão do gene BDNF produz disfunção comportamental relacionada com ansiedade e depressão, sugerindo que essas mudanças podem contribuir para esta condição patológica. Além disso, a expressão de BDNF desempenha um papel crítico na resiliência ao estresse crônico e ao desenvolvimento de circuitos neuronais que controlam mecanismos de enfrentamento (MALETIC et al., 2007). Muitos estudos têm demonstrado que, em indivíduos deprimidos, a expressão de BDNF está reduzida em estruturas cerebrais, como o hipocampo e o córtex pré-frontal, os quais representam principais alvos anatômicos para mudanças estruturais induzidas pelo estresse (CATTANEO et al., 2015)

A tristeza é uma emoção universalmente reconhecida em todas as culturas, o que sugere que ela desempenha um importante papel funcional na regulação do comportamento humano. Segundo Shattuck e Muehlenbein (2015), a depressão faz parte do "comportamento de doença", ou seja, faz parte de um componente de resposta adaptativa mais ampla e coordenada a infecção ou injúria. Células imunes inatas produzem citocinas pró-inflamatórias

que atuam no cérebro via sistema endócrino, circulatório e nervoso para promover comportamentos de doença (por exemplo, anorexia). Esta hipótese sustenta que é a infecção ou lesão que induz depressão, e essa depressão promove conservação de energia e facilita a ativação inata ou adaptativa do sistema imune em resposta. Várias linhas de evidência indiretas suportam as evidências de que os sintomas depressivos são consistentemente associados à inflamação (e vice-versa) em modelos animais não humanos, estudos clínicos com amostras humanas e experimentos entre voluntários saudáveis.

Outra linha de raciocínio que ganha espaço na discussão sobre a TDM são as mudanças funcionais e morfológicas do cérebro induzida pela hipercortisolemia promovida pelo estresse crônico. Existem achados consistentes de neuroimagem que demonstram anormalidades no tecido cerebral em indivíduos com diagnóstico de depressão maior, caracterizado por atrofia e hipofunção de hipocampo e córtex pré-frontal (CPF) além de hipertrofia e hiperfunção de amígdala. As alterações nas diferentes regiões cerebrais podem causar diferentes sintomas de TDM; bem como alterações estrutural e funcional no circuito córtex pré-frontal-amígdala-hipocampo podem estar ligadas às emoções depressivas; já anormalidades no circuito córtex pré-frontal- núcleo accumbens podem servir como o substrato neural da anedonia; ou alterações do córtex pré-frontal medial e dorsolateral podem mediar a disfunção cognitiva da TDM (MALETIC et al., 2007).

Segundo Maletic et al. (2007), o transtorno depressivo maior (TDM) afeta a conectividade dinâmica entre as estruturas reguladoras do humor e resposta ao estresse. Estruturas límbicas (amígdala, hipocampo e núcleo accumbens) têm conexões recíprocas com as áreas CCA ventral e CPF ventral medial. Hipoteticamente, O TDM interrompe a conexão entre áreas límbicas / córtex emocional e córtex integrativo, que resulta desregulação de feedback límbico. Consequentemente, o córtex cognitivo / executivo se torna hipoativo, enquanto áreas límbicas excessivamente ativas continuam a estimular o hipotálamo, levando à desregulação neuroendócrina e hiperatividade simpática (Figura 1).

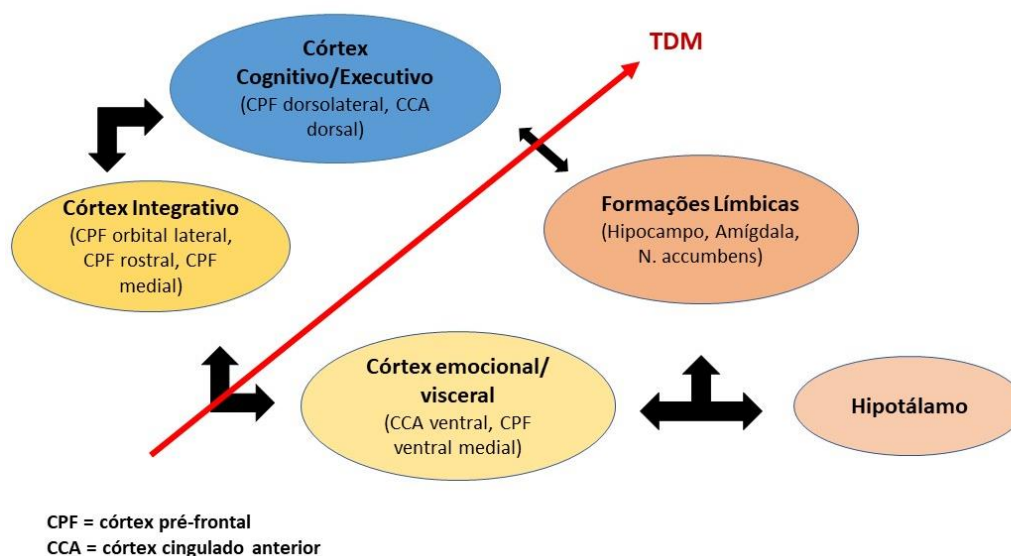


Figura 1. Influência do Transtorno Depressivo Maior (TDM) no desequilíbrio simpático.

Fonte: Adaptado de Maletic et al., (2007, p. 2033).

Bangshan et al., (2017) defende que existe forte evidência de correlação entre estresse e depressão, e que as transformações induzidas por esta associação tornam os termos "depressão induzida pelo estresse" ou pelo menos a "depressão relacionada ao estresse" razoável.

2.4.1 Depressão em PVHIV

A depressão é o diagnóstico psiquiátrico mais frequente em pacientes infectados pelo HIV. Estima-se que até 50% das pessoas infectadas pelo vírus têm ou terão ao menos um episódio significativo de depressão ao longo da vida (JUDD et al., 2005, DEL GUERRA, 2013).

As pessoas deprimidas que vivem com HIV podem ser classificadas em dois grupos: depressão primária ou idiopática e transtorno de humor secundário ou orgânico. Aqueles com depressão idiopática possuem razões semelhantes à população geral, como história familiar de transtornos afetivos, estilo de personalidade e experiências de eventos adversos da vida. De outro lado, transtorno de humor secundário está de alguma forma ligado às modificações neurotróficas que o HIV promove nas regiões subcorticais (JUDD et al., 2005).

Nomoto et al. (2015) investigou sintomas depressivos em pacientes recém diagnosticados com HIV em população brasileira. A prevalência encontrada foi de 61%, sendo que 28,8% demonstraram depressão moderada a severa. Nessa população, mulheres foram mais afetadas e fatores sociodemográficos, como baixa renda per capita e desvantagem

social demonstraram associação com a presença de depressão. Os autores sugerem que fatores socioeconômicos e educacionais atuam aumentando o risco a infecções, mas também aumentam o risco de sintomas depressivos em PVHIV.

O diagnóstico de depressão em PVHIV pode ser dificultado pelo fato de que alguns dos indicadores de depressão (anorexia, fadiga, fraqueza e perda de peso) podem ser mimetizados por sintomas físicos, principalmente em fases avançadas da doença. Portanto, a avaliação dos sintomas de depressão deve ser cuidadosa e atenta ao estágio da doença. Sensação de fracasso, perda de interesse ou prazer pelas coisas/atividades, sensação de estar sendo punido, ideação suicida e episódios de choro muito frequentes ajudam a discriminar os sintomas da depressão em relação aos sintomas de outras patologias decorrentes do HIV (MAES et al., 2012).

Ao avaliar sintomas depressivos em indivíduos com HIV é importante diferenciar se o episódio depressivo: 1) é secundário à doença clínica ou ao uso de medicamentos, como consequência direta de uma doença orgânica ou do uso de alguma substância com ação no SNC; 2) é significativo e primário, desencadeado pelo adoecimento e/ou suas consequências; ou 3) é uma reação de ajuste com sintomas depressivos reativos à situação de estresse provocada pela própria doença (BRASIL, 2015).

Depressão e HAND possuem apresentação clínica diferente. De um lado, a depressão se caracteriza pela presença de insônia, anedonia, fadiga, perda do apetite e dificuldades na memorização e concentração, do outro lado, HAND possui como apresentação clínica lentidão em lembrar fatos, dificuldade em aprender novas tarefas, dificuldades de marcha, tremor, apatia e mudanças emocionais e comportamentais (DEL GUERRA, 2013).

Neste ponto, é necessário salientar que muitos aspectos morfológicos, neurofisiológicos e comportamentais da HAND e depressão podem ser semelhantes, convergentes e em algum momento, podem interferir no critério diagnóstico e tratamento.

2.5 Trauma na infância

Trauma refere-se a um evento que ameaça a vida ou integridade do indivíduo ou de um ente querido, como abuso físico, morte de um dos pais, testemunho de violência doméstica, abandono, desastres naturais, guerra, violência comunitária ou problemas médicos (SPIES et al., 2012a).

Reconhecendo a complexidade e diferentes compreensões da definição de maltrato infantil a Organização Mundial da Saúde em Consulta sobre Abuso Infantil e Prevenção elaborou em 1999, a seguinte definição:

Abuso infantil ou maltrato constitui todas as formas de violência física e/ou emocional, abuso sexual, negligência ou tratamento negligente, exploração comercial ou outra, resultando em atual ou potencial prejuízo a saúde, sobrevivência, desenvolvimento ou dignidade da criança, no contexto de uma relação de responsabilidade, confiança ou poder. (OMS, 1999, p. 15)

Esta definição esclarece os eventos considerados potencialmente traumáticos para a criança. Desta maneira, auxiliam na adoção de medidas de proteção, institucionalização e aspectos legais frente ao contexto do maltrato. Entretanto, não se pode determinar que todas as formas de abuso descritas acima atuem de maneira semelhante nos desdobramentos da vida adulta. Para tal, Bernstein and Fink (1998) descreveram as cinco principais modalidades de maus-tratos, que posteriormente, seriam investigadas nas determinações de saúde física, mental e contextos sociais na vida adulta. São elas:

Abuso emocional (AE) refere-se a agressões verbais no senso de valor ou bem-estar de uma criança, ou qualquer comportamento humilhante ou ameaçador direcionado a uma criança por uma pessoa mais velha. Abuso físico (AF) refere-se a agressões corporais em uma criança realizadas por um adulto que representam risco ou resultam em lesão. Abuso Sexual (AS) refere-se ao contato ou conduta sexual entre uma criança e um adulto; coerção explícita é uma característica frequente, mas não essencial, dessas experiências. Negligência emocional (NE) refere-se ao fracasso dos cuidadores em proporcionar as necessidades psicológicas e emocionais básicas de uma criança, como amor, encorajamento, pertença e apoio. Negligência física (NF) refere-se à falha dos cuidadores em prover as necessidades físicas básicas de uma criança, incluindo alimentação, abrigo, segurança, supervisão e saúde. (BERNSTEIN et al., 2003, p.175)

Estima-se que 60% do maltrato infantil é classificado como negligência, 20% como abuso físico e 10% se caracteriza como abuso sexual. A prevalência de abuso emocional e negligência é provavelmente muito maior do que o abuso sexual e físico, no entanto, é de difícil mensuração e quantificação (HOLMES; SLAP, 1998).

Em metanálise realizada por Stoltenborgh et al. (2011) a prevalência estimada de abuso sexual ao redor do mundo é de 11.8%. O mesmo estudo, relatou inconsistência relacionado a baixa prevalência de abuso sexual na América do Sul quando comparados aos demais continentes, sugerindo que o número muito reduzido de investigações a respeito do tema na América do Sul possa mascarar os índices reais de tal abuso.

O estresse traumático é o impacto físico, mental ou emocional desse evento, que pode ter sérios efeitos na saúde física e mental. Os eventos traumáticos podem ser agudos, isto é, de curta duração ou crônicos, caracterizados por um período prolongado de exposição. Além da

perspectiva temporal do trauma, a magnitude destes eventos pode ser alterada pela exposição a múltiplas categorias (SCHULZ et al., 2014).

Trauma é uma preocupação significativa da perspectiva da saúde pública, uma vez tem sido associada a problemas de saúde crônicos, como doença cardíaca, doença hepática e morte precoce, bem como distúrbios mentais, emocionais e comportamentais (SCHULZ et al., 2014).

A resposta natural e saudável do corpo ao estresse é aumentar a frequência cardíaca, pressão arterial e hormônios relacionados estresse. No entanto, se os eventos estressores forem persistentes, a resposta de estresse da criança ocorrerá indiscriminadamente, alterando o desenvolvimento da arquitetura cerebral e interferindo no funcionamento de outros órgãos, resultando em doença e comprometimento cognitivo que podem se estendem até a idade adulta (JBS INTERNATIONAL, GEORGETOW UNIVERSITY, 2015; SPIES et al., 2017).

As crianças que experimentam estresse repetidas vezes, podem vir a interpretar qualquer situação como uma ameaça - uma condição que distorce sua visão de mundo, dificulta a construção de relacionamentos de confiança e impede o funcionamento cognitivo e social. O cérebro maleável permite que uma criança se adapte ao trauma persistente e essas adaptações podem se manifestar na depressão, distúrbios de personalidade, alcoolismo e outros transtornos de saúde comportamental se o trauma não for resolvido (LEE; HOAKEN, 2007).

A exposição a eventos traumáticos, além de se associar a uma maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de transtornos mentais na vida adulta, mostrou-se capaz de aumentar o risco de desenvolvimento de problemas músculo esqueléticos, respiratórios, doenças cardiovasculares, distúrbios gastrointestinais e metabólicos (WEGMAN; STETLER, 2009).

Vínculos humanos promovem a homeostase, a saúde e o bem-estar ao longo da vida: as relações sociais aumentam a saúde e a felicidade, enquanto o isolamento social aumenta o estresse, prejudica a saúde e pode levar a morte. A formação de vínculos ao longo da vida tem potencial reparador sobre relações negativas precoces, fato que se deve a grande capacidade plástica do cérebro social humano e sua natureza baseada em comportamento, que permitem reorganização e reparação de redes neurais, pelo menos em parte (FELDMAN, 2017).

Um dos estudos de maior relevância sobre o tema adversidade na infância realizado em países ocidentais foi denominado por seus autores como o Estudo das Experiências Adversas na Infância. Este estudo realizado nos Estados Unidos impactou e influenciou toda a pesquisa sobre a temática pelo fato de demonstrar que mais da metade dos 13.494 adultos entrevistados relataram ter sofrido pelo menos uma das sete categorias de experiência adversa

na infância abordada pelo estudo (psicológica, física, abuso sexual, presenciar violência contra a mãe, morar com membro da família que fazia uso de drogas de abuso, ou que tinham doenças mentais/suicida, ou que já haviam sido presos) (FELITTI et al., 1998).

A investigação demonstrou que existe um padrão de associação gradual entre o número de categorias de maus-tratos vivenciadas na infância e presença de comportamentos de risco na vida adulta e doenças relacionadas. Em números, pessoas que experimentaram 4 ou mais categorias de exposição infantil, comparado aqueles que nunca foram expostos, tinham 4 a 12 vezes mais risco para alcoolismo, abuso de drogas, depressão, ideação suicida e tem aumentado entre 2 a 4 vezes o risco de tabagismo, decréscimo nos índices de saúde relatados, 50 ou mais parceiros sexuais e doenças sexualmente transmissíveis (FELITTI et al., 1998).

As repercussões que a exposição à adversidade na infância é capaz de desencadear na vida adulta merecem ser compreendidas. Pesquisas recentes têm investigado as mudanças no ambiente interno dos indivíduos que sofreram adversidade precoce (SCHULZ et al., 2014; RINCÓN-CORTÉZ; SULLIVAN 2014). As discussões mais recentes estão direcionadas a compreensão das alterações no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e vias mesocorticolímbicas, e a neuroplasticidade em regiões ricas em receptores de glicocorticoides, como amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal (CPF) (RAYMOND et al., 2017).

A sobrevivência é uma prioridade fundamental de todos os organismos em um contexto ambiental sempre em mudança. Sobreviver frequentemente depende da capacidade de se adaptar a vários desafios homeostáticos. A chamada "resposta ao estresse" representa uma reação integrada aos estressores, amplamente definida como ameaças reais ou percebidas para a homeostase ou para o bem-estar. Em indivíduos saudáveis, quando uma ameaça é percebida, o cérebro ativa o eixo HPA, estimulando o hipotálamo a produzir o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que ao atingir seus receptores na glândula supra-renal induz a produção de cortisol. O controle adequado da resposta ao estresse é de importância crítica, uma vez que a ativação inadequada ou prolongada dos eixos HPA é energeticamente dispendiosa e está ligada a numerosos estados de doenças psicológicas e psiquiátricas (HERMAN et al., 2016).

A ativação temporal do eixo HPA depende da duração e da modalidade do estressor. O estresse agudo conduz eficientemente a resposta ao estresse pelo eixo HPA e os mecanismos de feedback para alimentação do mesmo terminam efetivamente após o estímulo estressor

diminuir. O retorno eventual pós-estresse envolve tanto mecanismos passivos como o "*clearance*" de esteróides quanto processos ativos de feedback (HERMAN et al., 2016).

No entanto, o estresse muitas vezes é repetido ou prolongado, causando movimentação central crônica para os neurônios que controlam a resposta ao estresse. A exposição ao estresse crônico provoca mudanças marcantes na função HPA basal e na capacidade de resposta ao estresse que são de natureza duradoura e invocam diferentes mecanismos regulatórios. Além disso, o impacto geral do estresse crônico no organismo depende da gravidade do estressor ou estressores, sua modalidade e a medida em que o organismo pode prever ou enfrentar o desafio. É importante considerar o estresse crônico como um processo cumulativo que envolve a participação de múltiplos sistemas que se adaptam fisiologicamente como sistema nervoso autônomo, sistema imunológico e circuitos cerebrais comportamentais (RINCÓN-CORTÉS; SULLIVAN, 2014).

Quando o estresse ocorre em um cérebro imaturo, caracterizado como adversidade precoce, as adaptações do sistema nervoso são muito mais drásticas. Embora a direção do efeito da adversidade na infância sobre o funcionamento do eixo HPA ainda não esteja totalmente esclarecida, sua capacidade de produzir mudanças a longo prazo no eixo HPA, bem como o desenvolvimento neural está documentado (WOMERSLEY; SEEDAT; HEMMINGS, 2017).

Abuso e negligência foram considerados fatores de risco para o desenvolvimento de doenças psiquiátricas e psicossomáticas, bem como o excesso de hormônios de estresse influenciam a formação sináptica e atrofia neuronal, predispondo a psicopatias (KESSLER et al., 2010). Negligência grave associada a institucionalização foi capaz de reduzir significativamente o cortisol salivar ao acordar em crianças e correlacionou-se com o atraso no desenvolvimento motor e mental, sugerindo que a disfunção no eixo HPA afeta a função cognitiva (CARLSON; EARLS, 1997).

Além da influência no funcionamento do eixo HPA, a exposição precoce ao estresse tem efeitos no sistema dopaminérgico cerebral. Estudos pré-clínicos sugerem que o estresse afeta seletivamente as vias mesocorticolímbicas, uma das duas maiores vias dopaminérgicas no cérebro. De fato, alterações nesta via envolvem o processamento e o aprendizado, interferindo também na consolidação da memória pelo hipocampo (MARUSAK et al., 2017).

A plasticidade cerebral na primeira infância o torna particularmente sensível às influências químicas e há evidências crescentes dos estudos experimentais e clínicos que níveis persistentemente e elevados de hormônios do estresse podem perturbar o desenvolvimento e arquitetura cerebral (RAYMOND et al., 2017).

Lupien et al. (2009) demonstrou que a exposição a experiências estressantes na infância foi capaz de alterar o tamanho e arquitetura neuronal de áreas que possuem, de maneira abundante, receptores de glicocorticoides: amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal (CPF); desta maneira, estas modificações podem levar a diferenças funcionais na aprendizagem, na memória e nos aspectos das funções executivas.

O estresse crônico está associado com hipertrofia e hiperatividade na amígdala e córtex orbito frontal, enquanto podem levar à perda de neurônios e conexões neurais no hipocampo e CPF medial (RAYMOND et al., 2017). As consequências funcionais dessas modificações incluem ansiedade relacionada à hiperativação da amígdala e da atrofia do CPF, bem como da deficiência de memória e controle de humor como uma consequência da redução do hipocampo. Concomitantemente ao papel da amígdala nas respostas ao medo e ansiedade, esta estrutura também é um ativador de resposta ao estresse. Sua estimulação ativa vias simpáticas e provoca neurônios no hipotálamo a liberar hormônio liberador de corticotropina (CRH), que, por sua vez, sinaliza a hipófise para liberar hormônio adrenocorticotrófico, que então estimula as glândulas supra-renais para aumentar as concentrações sorológicas de cortisol (WOMERSLEY; SEEDAT; HEMMINGS, 2017).

Exposição ao estresse crônico e altos níveis de cortisol também inibe a neurogênese no hipocampo, que desempenha um papel importante na codificação de memória e controle do humor. Além disso, o estresse limita a capacidade do hipocampo para promover aprendizado contextual, tornando mais difícil discriminar condições que sugerem perigo versus segurança, como é comum no transtorno do estresse pós-traumático (SHONKOFF et al., 2012).

2.5.1 Trauma na infância e o impacto sobre o sistema imune

Embora a associação entre eventos estressantes em idade precoce e depressão possa ocorrer através de vários processos biológicos, estudos sugeriram um papel para o aumento da inflamação ou aumento da sensibilidade das respostas inflamatórias. Os níveis sanguíneos elevados de proteína C-reativa (PCR) e IL-6 podem ser associados ao maltrato durante a infância e essa associação foi particularmente forte em indivíduos que desenvolveram depressão na vida adulta (CATTANEO et al., 2015)

Também foi demonstrado que indivíduos deprimidos com história de estresse na infância mostram uma resposta inflamatória aumentada quando re-expostos a um estresse psicológico agudo na idade adulta, conforme indicado por uma resposta de IL-6 exagerada, bem como aumento do fator de transcrição nuclear kappa-B (NF-kB) em células mononucleares no sangue periférico (PACE et al., 2006).

Com base nessa evidência, é possível especular que os indivíduos que vivenciam estresse traumático no início da vida são mais vulneráveis a uma desregulação imune na idade adulta, independentemente de desenvolverem consequências adversas para a saúde física ou mental (SHONKOFF et al., 2012) .

Cattaneo et al. (2015) propuseram um modelo sugerindo que o estresse que ocorre durante um período sensível na vida, quando a função imune é altamente plástica, é incorporada no funcionamento das células que regulam a inflamação. Portanto, as células inflamatórias do cérebro, incluindo macrófagos, micróglia e células dendríticas, desenvolverão uma hipersensibilidade que leva a um estado pró-inflamatório crônico, devido à ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios, como NF- κ B e receptores de glicocorticoides, aumentando assim os níveis de citocinas circulantes. Além disso, uma resposta alterada das células imunes inatas aos estímulos provoca anormalidades em outros leucócitos, particularmente as células T e B que orquestram respostas imunes adaptativas.

Desta forma, pode-se sugerir que exista uma ligação entre o funcionamento do eixo HPA e a progressão do HIV de forma direta (RINCÓN-CORTEZ; SULLIVAN, 2014), e esta associação pode ser explicada pelo impacto do estresse no sistema imunológico.

2.5.2 Trauma na infância e a infecção HIV

Experiências traumáticas na infância como abuso sexual e físico implicam profundamente num espectro temporal de longo alcance a saúde e comportamentos relacionados à saúde. Pesquisas iniciais documentaram taxas elevadas de distúrbios psicológicos em sobreviventes de abuso sexual e físico na infância, seguidos de estudos que estenderam essas descobertas, primeiro considerando uma maior variedade de experiências traumáticas ao longo da vida, e segundo, demonstrando associações de exposição traumática com comportamentos nocivos para a saúde (comportamentos sexuais de alto risco, má adesão aos tratamentos médicos), bem como aumento somatização, baixos níveis de saúde e maiores taxas de mortalidade. Essas associações são particularmente pronunciadas e consistentes em populações com doenças médicas, incluindo pessoas que vivem com HIV/AIDS (PENCE et al., 2012).

Pence et al. (2012) analisou os índices de saúde numa amostra de indivíduos infectados com HIV que tinham histórico de trauma na infância e encontrou que uma maior exposição a histórico de trauma infantil que se associou a aumento nas chances de sexo desprotegido (18%), maior probabilidade de não adesão a TARV (13%), maiores chances de hospitalização e internação em departamentos de urgência (12%, 14%), aumento de 13% nas

chances de permanecer por mais de 4 dias acamado, 12% maior risco de progressão do HIV e por fim, 0.8 pontos abaixo nos índices de saúde física avaliados pelo instrumento SF-36. Estes valores se mantiveram mesmo após ajustes de interferências de mediadores psicossociais e a observação de que nenhum dos mediadores psicossociais propostos explica completamente a associação encontrada entre trauma e variáveis relacionadas a infecção pelo HIV, sugere-se que outros fatores causais sejam considerados.

Fatores comportamentais como baixa autoestima e relacionados ao estilo de vida como pior autocuidado, podem ajudar a explicar o efeito do trauma precoce na saúde na vida adulta e predisposição para experimentar outras situações traumáticas, como violência de parceiros íntimos (PENNY et al., 2012).

Algumas pesquisas recentes também sugerem que as vias biológicas ou neurológicas podem explicar parte do efeito do trauma na saúde adulta, por exemplo, através da desregulação do eixo HPA e maior ativação autonômica. Estudos de neuroimagem recentes também começaram a documentar mudanças em áreas do cérebro, especificamente amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal, associados ao estresse traumático (AHMED-LEITÃO et al., 2016).

2.6 HIV, Trauma na Infância e HAND

Leserman et al. (2007) documentou um aumento no risco de morbidade e mortalidade relacionada ao HIV e pior função cognitiva em indivíduos que tiveram história de trauma na infância, estresse agudo e transtorno do estresse pós-traumático. Numa investigação mais profunda sobre os determinantes ou efeitos aditivos do HIV e trauma na infância sobre a função cognitiva de mulheres africanas, Spies et al. (2012b), verificaram efeitos sobre o aprendizado, memória e função executiva.

Chama a atenção, que na África do Sul, mulheres tendem a ser particularmente mais afetadas pelo HIV e muitas dessas mulheres foram vítimas de algum evento traumático em sua trajetória de vida. Sendo assim, infecção por HIV e histórico de trauma têm sido associados a piores funções cognitivas e outras sequelas neurológicas e neuropsiquiátricas nesta população (SPIES et al., 2017).

Comorbidades sociais e privação a educação podem afetar a cognição de indivíduos infectados pelo HIV, além de exposição crônica ao trauma e pobreza, os quais podem afetar negativamente a "reserva cognitiva" de indivíduos sujeitos a estes fatores antes de contrair o HIV. A reserva cognitiva refere-se a desenvolvimento de extensas conexões neuronais que podem proteger neurônios quando eles são submetidos a lesão através de estresse oxidativo ou

inflamação. A quantidade de reserva pode ser influenciada por neuroplasticidade positiva (educação, nova tarefa) ou negativa (pobreza, isolamento). Para as populações infectadas pelo HIV, que estão em comunidades empobrecidas, a exposição crônica a escassez de recursos, violência ou trauma podem corroer as reservas neurocognitivas com prejuízo resultante que pode ser aditivo aos decréscimos provocados pelo HIV e / ou outras condições, como ilustrado na figura 1 (TEDALDI et al., 2015).

Em investigação recente de Spies et al. (2017), tanto na avaliação inicial quanto no acompanhamento de pacientes infectados pelo HIV que foram vítimas de adversidade na infância, os escores médios para a maioria das tarefas cognitivas foram menores quando comparados aos grupos controle e que não sofreram adversidade na infância. Segundo os autores, além dos vários fatores implicados no aumento do risco de doenças neurocognitivas em indivíduos PVHIV, como comorbidades médicas e psiquiátricas como infecção por hepatite C e abuso de substâncias, o estresse traumático na infância é outro fator psicossocial que pode estar associado ao aumento do risco de declínio neurocognitivo em indivíduos com HIV, no entanto, foi pouco explorado até o momento. Os achados deste estudo sugerem que as anormalidades relacionadas ao HIV no funcionamento neurocognitivo podem ser parcialmente atribuíveis aos efeitos associados à experimentação de trauma na infância, ou mesmo agravadas pelos mesmos.

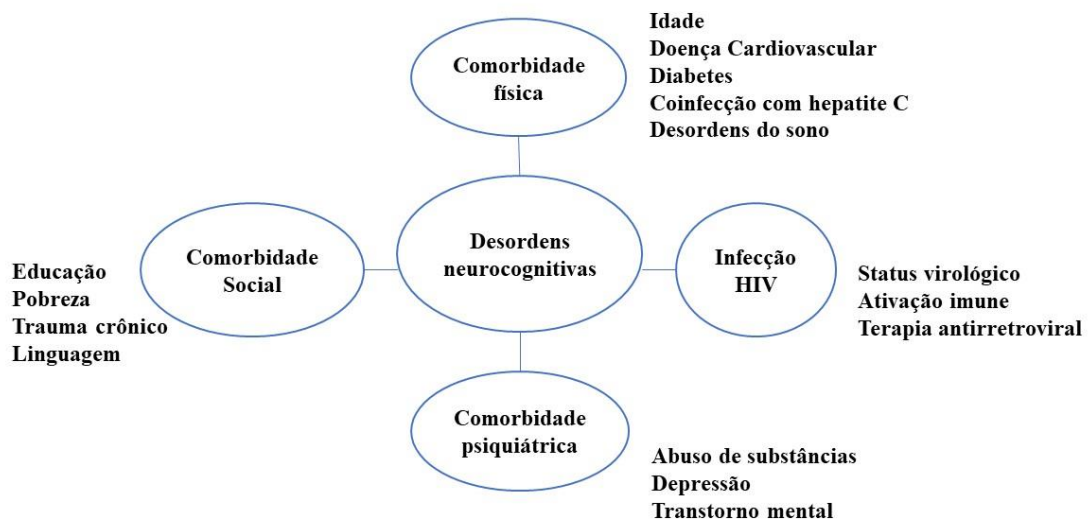


Figura 2. Desordens neurocognitivas: papel da infecção pelo HIV

Fonte: Adaptado de Tedaldi et al. (2015, p.3)

2.7 HIV, Trauma na infância e dor

A dor é uma experiência subjetiva muito prevalente em indivíduos HIV/AIDS. Nota-se que apesar da introdução de TARV, a dor continua a ser um problema comum entre as PVHIV (LAWSON et al., 2016).

Alguns autores relatam taxas de prevalência muito semelhantes às observadas antes da introdução da TARV. Miaskowski et al. (2011) relataram não só que a dor era comum, mas também que era frequentemente "grave", além de se associar a um risco significativamente aumentado de comprometimento da função física.

Os tipos de dor experimentados por pessoas com HIV/AIDS e a etiologia de tais dores parecem variar. As PVHIV podem sofrer dor como resultado direto do vírus nos sistemas nervoso periférico ou central; a dor pode ser devido à supressão imune e infecções oportunistas resultantes; ou a dor pode surgir como resultado dos efeitos colaterais do tratamento antirretroviral (TARV). A dor também pode ser de origem idiopática sem etiologia clara ou devido a outras doenças não associadas ao HIV (PARKER; STEIN; JELSMA 2014).

Alguns fatores de risco para a dor em PVHIV incluíram: sexo feminino, menor status socioeconômico e escolaridade, depressão e altas taxas de uso prévio ou recente de drogas ilícitas. Há também inconsistência na literatura sobre a hipótese de dor ser ocasionada por um efeito colateral de algumas das terapias antirretrovirais (LAWSON et al., 2016.)

Está claro que etiologias distintas podem se relacionar a presença de dor no HIV, e isto torna a prevalência muito variável, numa amplitude que se encontra entre 35 a 91% dos casos. Esta prevalência independente da terapia antirretroviral, porém se associa negativamente com a contagem de células CD4 e piora do quadro algico. A dor pouco se relacionou com dependência química, porém se mostrou mais comum em tabagistas, em indivíduos com distúrbios de humor e que sofreram algum tipo de abuso (NEWSHAN; STAATS, 2013).

A alta prevalência de dor na população infectada pelo HIV é preocupante pelo grau de interferência que exerce sobre a qualidade de vida, qualidade do sono, capacidade de trabalho e humor (PARKER; STEIN; JELSMA 2014).

Segundo metanálise realizada por Wegman e Stetler (2009), na qual compilou resultados de 24 estudos, totalizando análise de 48.801 indivíduos, o abuso infantil está associado a um risco aumentado de piores índices de saúde física na idade adulta. Os problemas neurológicos e musculoesqueléticos produziram os maiores tamanhos de efeitos, seguidos de problemas respiratórios, doenças cardiovasculares, distúrbios gastrointestinais e

metabólicos. Os tamanhos de efeitos foram maiores quando a amostra era exclusivamente feminina e quando o abuso foi avaliado através de auto relato. Abuso sexual e abuso emocional são categorias de maus-tratos que podem predizer relatos de dor mais severos na população geral (SANSONE et al., 2013).

3 OBJETIVOS

GERAL

Determinar a prevalência de trauma na infância e sintomas de depressão e verificar suas associações a dados sociodemográfico, dor e distúrbios neurocognitivos em PVHIV atendidas no SAE-Dourados.

ESPECÍFICOS

Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV.

Estimar a prevalência de depressão e trauma na infância nesta população.

Identificar os fatores sociodemográficos, clínicos e de carga viral associados à depressão e ao trauma na infância.

Testar a associação entre número de maus-tratos na infância com severidade dos sintomas de depressão.

Testar a associação dos níveis de trauma na infância com severidade dos sintomas de dor.

Testar a associação de trauma na infância e com severidade dos sintomas de disfunção cognitiva.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED-LEITAO, F., SPIES, G., VAN DEN HEUVEL, L., SEEDAT, S. Hippocampal and amygdala volumes in adults with posttraumatic stress disorder secondary to childhood abuse or maltreatment: a systematic review. **Psychiatry Res.** v. 256, p. 33–43, 2016

ALMEIDA, S.M. Cognitive impairment and major depressive disorder in HIV infection and cerebrospinal fluid biomarkers. **Arq Neuropsiquiatr**, v.71(9-B), p. 689-692, 2013

ARSENIU, S., ARVANITI, A., SAMAKOURI, M. HIV infection and depression. **Psychiatry Clin Neurosci.** v. 68(2), p. 96-109, 2014.

BANGSHAN LIU, JIN LIU, MI WANG, YAN ZHANG AND LINGJIANG LI. From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder. **Front Cell Neurosci.** v. 11, p. 305, 2017

BATISTONI, S.S.T., NERI, A.L., & CUPERTINO, A.P.F.B. Validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale among Brazilian elderly. **Rev Saúde Pública,** 41(4), 598-605, 2007.

BERNSTEIN, D AND FINK, L. **Childhood trauma questionnaire (CTQ):** a retrospective self report questionnaire and manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1998

BERNSTEIN, D.P., AHLUVALIA, T., POGGE, D., HANDELSMAN, L. Validity of the childhood trauma questionnaire in an adolescent psychiatric population. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.** v.36, p.340–348, 1997

BERNSTEIN, D.P., STEIN, J.A., NEWCOMB, M.D., WALKER, E., POGGE, D., AHLUVALIA, T., ...ZULE, W. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. **Child Abuse & Neglect.** v. 27(2), p. 169-190, 2003.

BOKU, S., NAKAGAWA, S., TODA, H., HISHIMOTO, A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. **Psychiatry Clin Neurosci.** v. Sep 19. Epub ahead of print, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos.** Brasília: Editora MS, 2017. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>> Acesso em: nov. 2017.

BRAZILIAN MINISTRY OF HEALTH. SECRETARIAT OF HEALTH SURVEILLANCE. DEPARTMENT OF STI, AIDS AND VIRAL HEPATITIS [INTERNET]. The Brazilian response to HIV and AIDS: global AIDS response progress reporting: narrative report. Brasília (DF): Ministry of Health; 2015 [cited 2016 Apr 02]. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/BRA_narrative_report_2015.pdf

CARLSON, M., EARLS. F. Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivation in institutionalized children in Romania. **Ann N Y Acad Sci.** v. 807, p. 419–428, 1997

CATTANEO, A., MACCHI, F., PLAZZOTTA, G., VERONICA, B., BOCCHIO-CHIAVETTO, L., RIVA, M.A., PARIANTE, C.M. Inflammation and neuronal plasticity: a link between childhood trauma and depression pathogenesis. **Frontiers in Cellular Neuroscience.** v. 9, p.40, 2015

CHRISTO, P.P. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV E AIDS. **Rev Assoc Med Bras;** v. 56(2), p. 242-247, 2010

CLEELAND, C.S., RYAN, K.M. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. **Ann Acad Med Singapore**; v23, p. 129–138, 1994.

CONSULTATION ON CHILD ABUSE PREVENTION (1999): Geneva, Switzerland, World Health Organization. Violence and Injury Prevention Team & Global Forum for Health Research. (1999). Report of the Consultation on Child Abuse Prevention, 29-31 March 1999, WHO, Geneva. Geneva : World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/65900>

DE PAULA, J.J., MOURA, S.M., BOCARDI, M.B., DE MORAES, E.N., MALLOY-DINIZ, L.F., & HAASE, V.G. Screening for Executive Dysfunction with the Frontal Assessment Battery: Psychometric Properties Analysis and Representative Normative Data for Brazilian Older Adults. **Psicologia em Pesquisa**, 7(1), 89-98, 2013.

DEL GUERRA, F.B., FONSECA, J.L.I., FIGUEIREDO, V.M., ZIFF, E.B., KONKIEWITZ, E.C. Human immunodeficiency virus-associated depression: contributions of immunoinflammatory monoaminergic, neurodegenerative, and neurotrophic pathways. **J. Neurovirol**, v.19, p. 314-327, 2013

FELDMAN, R. The Neurobiology of Human Attachments. **Trends in Cognitive Science**. v. 21(2), p. 80–99, 2017

FELITTI, V.J., ANDA, R.F., NORDENBERG, D., WILLIAMSON, D.F., SPITZ, A.M., EDWARDS, V., MARKS, J.S. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. **Am. J. Prev. Med.** v.14 (4), p.245–258, 1998

HERMAN, J.P., MCKLVEEN, J.M., GHOSAL, S., KOPP, B., WULSIN, A., MAKINSON, R., SCHEIMANN, J., MYERS, B. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. **Compr Physiol**. v. Mar 15;6(2), p. 603-21, 2016.

HIRSCHFIELD, R.M. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. **J. Clin. Psychiatry**, v. 61 (Suppl. 6), p. 4–6, 2000

HOLMES, W.C., SLAP, G.B. Sexual abuse of boys: definition, prevalence, correlates, sequelae and management. **JAMA**. v. 280, p. 1855–1862. 1998

JBS INTERNATIONAL AND GEORGETOWN UNIVERSITY NATIONAL TECHNICAL ASSISTANCE CENTER FOR CHILDREN'S MENTAL HEALTH. Module 5 Resources: Public Health Approach and Cost-Benefits of Trauma-Informed Care. Disponível em: <<http://trauma.jbsinternational.com/traumatool/Module5Resources.html>> Acesso em: dez. 2017.

JUDD, F, KOMITI, A., CHUA, P., MIJCH, A., HOY, J., GRECH, P., STREET, A., LLOYD, J., WILLIAMS B. Nature of depression in patients with HIV/AIDS. **Aust N Z J Psychiatry**. v. Sep;39(9), p. 826-32, 2005.

KAMAT, A., LYONS, J.L., MISRA, V., UNO, H., MORGELLO, S., SINGER, E.J., GABUZDA, D. Monocyte activation markers in cerebrospinal fluid associated with impaired neurocognitive testing in advanced HIV infection. **J Acquir Immune Defic Syndr**. v. 60(3), p. 234–43, 2012

KESSLER, R.C, MCLAUGHLIN, K.A., GREEN, J.G., GRUBER, M.J., SAMPSON, N.A., ZASLAVSKY, A.M., AGUILAR-GAXIOLA, S., ALHAMZAWI, A.O., ALONSO, J., ANGERMEYER, M., BENJET, C., BROMET, E., CHATTERJI, S., DE, G.G., DEMYTTENAERE, K., FAYYAD, J., FLORESCU, S., GAL, G., GUREJE, O., HARO, J.M., HU, C.Y., KARAM, E.G., KAWAKAMI, N., LEE, S., LEPINE, J.P., ORMEL, J., POSADA-VILLA, J., SAGAR, R., TSANG, A., USTUN, T.B., VASSILEV, S., VIANA, M.C., WILLIAMS, D.R. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. **Br. J. Psychiatry**. v. 197, p. 378–385, 2010

KUPFER, D.J., FRANK, E., PHILLIPS, M.L. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. **Lancet**. v. 17, p. 1045-55. 2012

LAMERS, S.L., FOGEL, G.B., NOLAN, D.J., MCGRATH, M.S.; SALEMIC, M. HIV-Associated Neuropathogenesis: A Systems Biology Perspective for Modeling and Therapy. **Biosystems**, v. 119, p. 53–61, 2014

LAU, K.A., WONG, J.J.L. Current trends of HIV recombination worldwide. **Infectious Disease Reports**, v. 5, p.1-4, 2013.

LAWSON, E., SABIN, C., PERRY, N., RICHARDSON, D., GILLEECE, Y., CHURCHILL, D., DEAN, G., WILLIAMS, D., FISHER, M., WALKER-BONE, K. Is HIV Painful? An Epidemiologic Study of the Prevalence and Risk Factors for Pain in HIV-Infected Patients. **Clin J Pain**. v. 6, 2016.

LEE, V., HOAKEN, P.N.S. Cognition, Emotion, and Neurobiological Development: Mediating the Relation Between Maltreatment and Agression. **Child Maltreat**. v. 12(3), p. 281-298, 2007

LESERMAN, J., PENCE, B., WHETTEN, K., MUGAVERO, M., THIELMAN, N., SWATZ, M., STANGL, D., Relation of lifetime trauma and depressive symptoms to mortality in HIV. **The American Journal of Psychiatry**, v. 164(11), p. 1707–1713, 2007.

LUPIEN, S.J., MCEWEN, B.S., GUNNAR, M.R., HEIM, C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. **Nat. Rev. Neurosci**. v. 10 (6), p. 434–445, 2009.

MAES, M., BERK, M., GOEHLER, L., SONG, C., ANDERSON, G., GALECKI, P., LEONARD, B. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. **BMC Medicine** v. 10, p. 66, 2012.

MAKI, P.M., RUBIN, L.H., VALCOUR, V., MARTIN, E., CRYSTAL, H., YOUNG, M., ...ANASTOS, K. (2015). Cognitive function in women with HIV: Findings from the women`s interagency HIV study. **Neurology**, v.84 (3), p.231-240, 2015

MALETIC, V., ROBINSON, M., OAKES, T., IYENGAR, S., BALL, S.G., RUSSEL, J. Neurobiology of depression: na integrated view of key findings. **Int J Clin Pract**, v.61 (12), p. 2030-2040, 2007.

MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS (DSM 5). Associação Brasileira de Psiquiatria. Artmed. Manual diagnóstico e estatístico de transtorno. American Psychiatric Association, tradução Maria Inês Corrêa Nascimento et al; revisão

técnica: Aristides Volpato Cordioli... [et al.]. - . e . Porto Alegre: Artmed, 2014. xlv, 948 p.; 25

MANZARDO, C., GUARDO, A.C., LETANG, E., PLANA, M., GATELL, J.M., MIRO, J.M. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. **Expert Rev Anti Infect Ther.** v.13(6), p.751-67, 2015

MARUSAK, H.Á, HATFIELD, J.R.B., THOMASON, M.E. RABINAK, C.A. Reduced Ventral Tegmental Area-Hippocampal connectivity in children and adolescents exposed to early threat. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 2(2), p. 130–137, 2017

MCGOWAN, J.A, BROWN J., LAMPE, F.C., LIPMAN, M., SMITH, C., RODGER A. Resilience and Physical and Mental Well-Being in Adults with and Without HIV. **AIDS Behav.** v.20, No Pagination Specified, 2017

MIASKOWSKI, C., PENKO, J.M., GUZMAN, D. Occurrence and characteristics of chronic pain in a community-based cohort of indigent adults living with HIV infection. **J Pain.** v.12, p. 1004–16, 2011

NEWSHAN, G., STAATS, J.A. Evidence-Based Pain Guidelines in HIV Care. **Journal of the Association of Nurses in Aids Care.** v.24(1), p. S112-S126, 2012

NOMOTO, S.H., LONGHI, R.M., DE BARROS, B.P., CRODA, J., ZIFF, E.B., KONKIEWITZ, E.C. Socioeconomic disadvantage increasing risk for depression among recently diagnosed HIV patients in an urban area in Brazil: cross-sectional study. **AIDS Care.** v. 27(8), p. 979-85, 2015

ORGANIZATION, W. H, 2016. World Health Statistics 2016. World Health Organization.

PACE, T.W., MLETZKO, T.C., ALAGBE, O., MUSSELMAN, D.L., NEMEROFF, C.B., MILLER, A.H., HEIM, C.M. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. **Am J Psychiatry.** v. 163(9), p. 1630-3, 2006

PARKER, R., STEIN D.J., JELSMA, J. Pain in people living with HIV/AIDS: a systematic review. **Journal of the International AIDS Society.** v. 17, p. 18719, 2014.

PENCE, B.W., MUGAVERO, M.J., CARTER, T.J., LESERMAN, J., THIELMAN, N.M., RAPER, J.L., PROESCHOLD-BELL, R.J., REIF, S., WHETTEN, K. J. Childhood trauma and health outcomes in HIV-infected patients: An exploration of causal pathways **Acquir Immune Defic Syndr.** v. 59(4), p. 409-16, 2012

PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA; MOOD DISORDERS SOCIETY OF CANADA; HEALTH CANADA; STATISTICS CANADA; CANADIAN INSTITUTE FOR HEALTH INFORMATION . The human face of mental health and mental illness in Canada 2006 [Internet] Ottawa (ON): Government of Canada; 2006. [updated 2012 Apr 18; cited 2015 Sep 26]. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/human-humain06/index-eng.php>.

RAYMOND, C., MARIN, M.F., MAJEUR, D., LUPIEN, S. Early child adversity and psychopathology in adulthood: HPA axis and cognitive dysregulations as potential mechanisms. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. v. Jul 13(85), p. 152-160, 2018.

RINCÓN-CORTÉS M., SULLIVAN, R.M. Early life trauma and attachment: immediate and enduring effects on neurobehavioral and stress axis development. **Front Endocrinol (Lausanne)**. v.21, p.5–33, 2014.

SÁNCHEZ-CUBILLO, J.A., PERIÁÑEZ, D., ADROVER-ROIG, J.M., RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, M., RÍOS-LAGO, J., TIRAPU & F., BARCELÓ. Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 438 – 450, 2009.

SANSONE, R.A., WATTS, D.A., WIEDERMAN, M.W. Childhood Trauma and Pain and Pain Catastrophizing in Adulthood: A Cross-Sectional Survey Study. **Prim Care Companion CNS Disord**. v. 15(4), p. 13m01506, 2013.

SCARPINA, F. & TAGINI, S. The Stroop Color and Word Test *Front. Psychol.* 8:557, 2017.

SCHULTZ, A., SCHMIDT, C.O., APPEL, K., MAHLER, J., SPITZER, C., WINGENFELD, K., BARNOW, S., DRIESSEN, M., FREYBERGER, H.J., VÖLZKE, H., GRABE, H.J. Psychometric functioning, socio-demographic variability of childhood maltreatment in the general population and its effects of depression. **Int J Methods Psychiatr**. v. 23, p. 387–400, 2014.

SCUTARI, R., ALTERI, C., PERNO, C.F., SVICHER, V., AQUARO S. The Role of HIV Infection in Neurologic Injury. **Brain Sci**, v.6, p.E38, 2017

SHATTUCK, E.C., MUEHLENBEIN, M.P. Human sickness behavior: ultimate and proximate explanations. **Am. J. Phys. Anthropol**. v.13, p. 1-18, 2015.

SHONKOFF, J.P., GARNER, A.S., THE COMMITTEE ON PSYCHOSOCIAL ASPECTS OF CHILD AND FAMILY HEALTH, COMMITTEE ON EARLY CHILDHOOD, ADOPTION, AND DEPENDENT CARE, AND SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS. The Lifelong Effects of Early Childhood Adversity and Toxic Stress. **Pediatrics**. v. 129, p. 232, 2012

SPIES, G., AFIFI, T.O., ARCHIBALD, S.L., FENNEMA-NOTESTINE, C., SAREEN, J., SEEDAT, S. Mental health outcomes in HIV and childhood maltreatment: a systematic review. **Systematic Reviews**, v. 28, p. 1–30, 2012a

SPIES, G., FENNEMA-NOTESTINE, C., ARCHIBALD, S.L., CHERNER, M., SEEDAT, S. Neurocognitive deficits in HIV-infected women and victims of childhood trauma. **AIDS Care**. v. 24(9), p. 1126-1135, 2012b

SPIES, G., FENNEMA-NOTESTINE, C., CHERNER, M., SEEDAT, S. Changes in cognitive function in women with HIV infection and early life stress. **AIDS Care**. v. 29(1), p. 14-23, 2017

STOLTENBORGH, M., VAN IJZENDOORN, M.H, EUSER, E.M., BAKERMANS-KRANENBURG, M.J. A Global Perspective on Child Sexual Abuse: Meta-Analysis of Prevalence Around the World. **Child Maltreatment**. v. 16(2), p. 79-101. 2011

TEDALDI, E.M., MINNITI, N.L., FISCHER, T. HIV-associated neurocognitive disorders: the relationship of HIV infection with physical and social comorbidities. **Biomed Res Int**. v.2015, p. 1-13, 2015

TRONCOSO, F. T; CONTERNO, L. de O. (2015) Prevalence of neurocognitive disorders and depression in a Brazilian HIV population. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** [online]. v. 48 (4), p.390-398

UNAIDS/WHO. Global report – UNAIDS report on the global AIDS epidemic, 2016. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS-by-the-numbers-2016_en.pdf. Accessed in 21 Aug 2016.

VIOLA, T.W., SALUM, G.A., KLUWE-SCHIAVON, B., SANVICENTE-VIEIRA, B., LEVANDOWSKI, M.L., GRASSI-OLIVEIRA, R. The influence of geographical and economic factors in estimates of childhood abuse and neglect using the Childhood Trauma Questionnaire: A worldwide meta-regression analysis. **Child Abuse Negl**. v. Jan (51), p.1-11, 2016

WEGMAN, H.L., STETLER, C. A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. **Psychosom. Med**. v. 71 (8), p. 805–812, 2009

WOMERSLEY, J.S., SEEDAT, S., HEMMINGS, S.M.J. Childhood maltreatment and HIV-associated neurocognitive disorders share similar pathophysiology: a potential sensitisation mechanism? **Metab Brain Dis**. v. 32(5), p. 1717-1733, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: WHO, 2017.

ZAYYAD, Z., SPUDICH, S. Neuropathogenesis of HIV: From Initial Neuroinvasion to HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND). **Curr HIV/AIDS Rep**. v. 12(1), p. 16-24, 2015

5 APÊNDICE

A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você, _____
_____ está sendo convidado (a) para participar, como voluntário do projeto de pesquisa **“Associação entre trauma na infância e sintomas de depressão, dor e disfunção executiva em PVHIV-estudo transversal em amostra de um centro de referência no interior do Brasil.”** de responsabilidade da pesquisadora Cyntia Leticia Batistetti.

O objetivo deste estudo é conhecer os aspectos demográficos e clínicos, prevalência de trauma na infância, dor, disfunção cognitiva e status de depressão em pacientes diagnosticados com o vírus HIV no município de Dourados. Após o conhecimento destes dados, as variáveis serão testadas para possíveis associações entre a severidade dos sintomas relatados e a presença de trauma na infância.

Para participar do estudo, estou convidando pacientes do programa de atendimento ao portador de HIV/ AIDS – Serviço Ambulatorial Especializado (SAE) do município de Dourados/MS. Para participar desta pesquisa, você deve ter o diagnóstico de portador do vírus HIV, ter 18 anos de idade ou mais e querer participar. A triagem será realizada por mim, de acordo com a ordem de chegada para o atendimento no serviço e os critérios de inclusão da pesquisa.

Você terá amostras de sangue coletadas para análise laboratorial específica (carga viral e contagem de células CD4) no local habitual de coletas de exames do SAE. Após, responderá a um questionário que pretende verificar seu perfil sociodemográfico contendo perguntas relacionadas ao seu trabalho, moradia e conviventes, questionários de depressão, investigação de traumas ocorridos na infância, investigação de dor na última semana, testes neurocognitivos e terá seus dados clínicos e laboratoriais analisados.

A coleta de sangue pode ser caracterizada por desconforto leve, mas trata-se de procedimento padrão de coleta laboratorial realizada na rotina de atendimentos no SAE. Também realizaremos alguns testes cognitivos rápidos que abordarão a sua capacidade de resolver alguns problemas simples e raciocínio lógico. Em seguida, perguntaremos sobre dores físicas e como elas podem interferir em sua qualidade de vida. Os questionários que seguem, abordarão como você se sentia em algumas situações vividas na semana passada e sobre situações difíceis que podem ter ocorrido em sua infância, como maus tratos e violência.

Todos os dados que forem colhidos serão apenas para fins desta pesquisa e ficarão sob sigilo da pesquisadora, protegendo sua identidade em todas as etapas da pesquisa. Sua participação é voluntária e gratuita, você não receberá qualquer tipo de remuneração. Caso haja necessidade de eventuais gastos ou danos em decorrência da participação no trabalho, você poderá ser indenizado e todos os custos com transporte, alimentação e estadia serão de responsabilidade dos pesquisadores. Informo o (a) participante que o TCLE será em duas vias, uma para o (a) participante e outra para a pesquisadora, sendo que todas as páginas deverão ser assinadas.

Como benefícios, você poderá obter esclarecimento sobre as pontuações alcançadas nos testes cognitivos e receber orientações baseadas em outros estudos científicos sobre como treinar suas habilidades cognitivas e os cuidados relacionados a dores físicas possivelmente relatadas. Você tem o direito de ser mantido atualizado a respeito dos resultados parciais da pesquisa e também uma devolutiva de seu resultado final e interpretação dos resultados.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são a Dra. Elisabete Castelon Konkiewitz e a Esp. Cyntia Leticia Batistetti, que podem ser encontradas no seguinte endereço: Rod. Dourados/ Itaum, km 12 Dourados/ MS, telefone: 3410-2325. Se você tiver alguma consideração a fazer ou dúvida em relação aos aspectos éticos da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Melvin Jones, 940 - Jardim América, Dourados-MS. CEP: 79.803-010, telefone: 3410-2853. É garantida a liberdade de retirada de seu consentimento a qualquer momento, e você pode deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a continuidade de seu tratamento na Instituição.

Você acredita ter sido suficientemente esclarecido (a) a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você, descrevendo o estudo " Associação entre trauma na infância e sintomas de depressão, dor e disfunção executiva em PVHIV-estudo transversal em amostra de um centro de referência no interior do Brasil ".

Você declara ter discutido com Dra. Elisabete Castelon Konkiewitz ou Esp. Cyntia Leticia Batistetti sobre sua decisão de participar desse estudo. Ficaram claros para você quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, garantias de confidencialidade e esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que sua participação é isenta de despesas e que terá garantia de acesso hospitalar quando necessário.

Você concorda voluntariamente em participar deste estudo e poderá retirar seu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que você possa ter adquirido, ou no seu atendimento neste serviço.

_____ Data ___/___/___

Assinatura do paciente ou sujeito da pesquisa / representante legal

Pesquisador: Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o "Consentimento livre e esclarecido" deste paciente ou de seu representante legal para participação neste estudo.

_____ Data ___/___/___

Assinatura do responsável pelo estudo

APÊNDICE B. CARTA DE AUTORIZAÇÃO DO RESPONSÁVEL PELA INSTITUIÇÃO SAE.

CARTA DE AUTORIZAÇÃO

Ao comitê de ética em pesquisa com seres humanos,

Eu, Berenice de Oliveira Machado Souza, responsável pelo setor Núcleo Municipal de ST/Aids venho, por meio desta, autorizar que a mestrande Cynthia Letícia Batistetti realize neste local sua pesquisa científica intitulada "Associação entre trauma na infância e sintomas de depressão, dor e disfunção executiva em PVHIV – estudo transversal em amostra de um centro de referência no interior do Brasil", sob coordenação da docente Dra. Elisabete Castelon Konkiewitz. No entanto, solicita-se apresentação dos resultados encontrados com a realização do trabalho a este setor como forma de devolutiva e contribuição social da pesquisa com a população envolvida.

Cordialmentê,

Dourados, 04 de Julho de 2017.



Assinatura e carimbo do(a) responsável pela autorização

Berenice de Oliveira Machado Souza
CPF 250.366.131-87
Coordenadora do Núcleo Municipal
DST/Aids e Hepatites Virais

APÊNDICE C. QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

Anexo C – Ficha de Dados Sociodemográficos																																												
Entrevistador:	Data:																																											
Nome:	Local de Nascimento:																																											
Data Nascimento:	Idade:	anos																																										
<p>1. Estado Civil</p> <p>a. () Casado (a)</p> <p>b. () Solteiro (a)</p> <p>c. () Separado/Divorciado (a)</p> <p>d. () Conivente</p> <p>d. () Outro: _____</p> <p>2. Você pratica alguma religião?</p> <p>a. () Sim</p> <p>b. () Não</p> <p>Qual? _____</p> <p>3. Escolaridade:</p> <p>a. () Analfabeto (a)</p> <p>b. () Até 8 anos de estudo</p> <p>c. () Entre 9 e 11 anos de estudo</p> <p>d. () Entre 12 e 16 anos de estudo</p> <p>4. Opção sexual</p> <p>a. () Heterossexual</p> <p>b. () Homossexual</p> <p>c. () Bissexual</p> <p>5. Tem filhos?</p> <p>a. () Sim</p> <p>b. () Não</p> <p>Quantos? _____</p> <p>Idade(s): _____</p> <p>6. Mora com alguém? (marcar mais de uma opção, caso seja necessário)</p> <p>a. () Pais</p> <p>b. () Mãe</p> <p>c. () Pai</p> <p>d. () Madrasta/padrasto</p> <p>e. () Irmãos</p> <p>Quantos irmãos? _____</p> <p>f. () Filho(a)</p> <p>g. () Avós</p> <p>h. () Amigos(a)</p> <p>i. () Socinho</p> <p>j. () Esposo(a) ou Companheiro(a)</p> <p>7. Sua residência é:</p> <p>a. () Própria</p> <p>b. () Alugada</p> <p>c. () De familiar</p> <p>d. () Instituição</p> <p>8. Sua residência é:</p> <p>a. () Alvenaria</p> <p>b. () Madeira</p> <p>c. () Piso</p> <p>d. () Chão batido</p> <p>9. Desde quando vive em seu domicílio atual?</p> <p>a. () Menos de 5 anos</p> <p>b. () Entre 5 e 10 anos</p> <p>c. () Mais de 10 anos</p> <p>10. Você trabalha?</p> <p>a. () Sim</p>	<p>b. () Não</p> <p>11. Se trabalha, qual a atividade que você exerce (especifique a função)?</p> <p>_____</p> <p>12. Há quanto tempo? _____</p> <p>13. Seu companheiro trabalha?</p> <p>a. () Sim</p> <p>b. () Não</p> <p>14. Se trabalha, qual a atividade que ele (a) exerce (especifique a função)?</p> <p>_____</p> <p>15. Há quanto tempo? _____</p> <p>16. A renda de sua família provém de:</p> <p>a. () Período</p> <p>b. () Salário</p> <p>c. () Ajuda de terceiros</p> <p>d. () Aposentadoria</p> <p>f. () Outro: _____</p> <p>17. Dos itens abaixo, assinale quais e quantos você possui em sua residência:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Item</th> <th>Não tem</th> <th>Tem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Televisão a cores</td> <td>0 1 2 3 4 ou +</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rádio</td> <td>0 1 2 3 4 ou +</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Banheiro</td> <td>0 1 2 3 4 ou +</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Automóvel</td> <td>0 1 2 3 4 ou +</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Empregada doméstica</td> <td>0 1 2 3 4 ou +</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Aspirador de pó</td> <td>0 1 2 3 4 ou +</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Máquina de lavar</td> <td>0 1 2 3 4 ou +</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Videocassete e/ou DVD</td> <td>0 1 2 3 4 ou +</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Geladeira</td> <td>0 1 2 3 4 ou +</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Frozeir (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)</td> <td>0 1 2 3 4 ou +</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone fixo</td> <td>0 1 2 3 4 ou +</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone celular</td> <td>0 1 2 3 4 ou +</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Computador</td> <td>0 1 2 3 4 ou +</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>18. Você tem algum problema de saúde (doença física)?</p> <p>a. () Sim</p> <p>b. () Não</p> <p>Qual (is)? _____</p> <p>19. Você tem algum problema psicológico?</p> <p>a. () Sim</p> <p>b. () Não</p> <p>Qual (is)? _____</p> <p>20. Já fez/foi tratado psicológico e/ou médico?</p> <p>a. () Sim</p> <p>b. () Não</p> <p>Qual (is)? _____</p> <p>Há quanto tempo? _____</p> <p>Freqüência _____</p>	Item	Não tem	Tem	Televisão a cores	0 1 2 3 4 ou +		Rádio	0 1 2 3 4 ou +		Banheiro	0 1 2 3 4 ou +		Automóvel	0 1 2 3 4 ou +		Empregada doméstica	0 1 2 3 4 ou +		Aspirador de pó	0 1 2 3 4 ou +		Máquina de lavar	0 1 2 3 4 ou +		Videocassete e/ou DVD	0 1 2 3 4 ou +		Geladeira	0 1 2 3 4 ou +		Frozeir (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0 1 2 3 4 ou +		Telefone fixo	0 1 2 3 4 ou +		Telefone celular	0 1 2 3 4 ou +		Computador	0 1 2 3 4 ou +		<p>21. Utiliza alguma medicação?</p> <p>a. () Sim</p> <p>b. () Não</p> <p>Qual (is)? _____</p> <p>22. É fumante?</p> <p>a. () Não</p> <p>b. () Nunca fumou</p> <p>c. () Parou há mais de 1 ano</p> <p>d. () Parou há menos de 1 ano</p> <p>e. () Sim</p> <p>f. () Finais de semana / festas</p> <p>23. Costuma ingerir bebida alcoólica?</p> <p>a. () Não</p> <p>b. () Nunca</p> <p>c. () Parou há mais de 1 ano</p> <p>d. () Parou há menos de 1 ano</p> <p>e. () Sim Qual (is)? _____</p> <p>f. () Finais de semana / festas</p> <p>g. () _____</p> <p>24. Costuma usar drogas?</p> <p>a. () Não</p> <p>b. () Nunca</p> <p>c. () Parou há mais de 1 ano</p> <p>d. () Parou há menos de 1 ano</p> <p>e. () Sim Qual (is)? _____</p> <p>f. () Finais de semana / festas</p> <p>g. () _____</p> <p>25. Sua renda familiar é:</p> <p>Até 1 salário mínimo ()</p> <p>1 a 3 salários mínimos ()</p> <p>3 a 5 salários mínimos ()</p> <p>Acima de 5 salários mínimos ()</p>
Item	Não tem	Tem																																										
Televisão a cores	0 1 2 3 4 ou +																																											
Rádio	0 1 2 3 4 ou +																																											
Banheiro	0 1 2 3 4 ou +																																											
Automóvel	0 1 2 3 4 ou +																																											
Empregada doméstica	0 1 2 3 4 ou +																																											
Aspirador de pó	0 1 2 3 4 ou +																																											
Máquina de lavar	0 1 2 3 4 ou +																																											
Videocassete e/ou DVD	0 1 2 3 4 ou +																																											
Geladeira	0 1 2 3 4 ou +																																											
Frozeir (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0 1 2 3 4 ou +																																											
Telefone fixo	0 1 2 3 4 ou +																																											
Telefone celular	0 1 2 3 4 ou +																																											
Computador	0 1 2 3 4 ou +																																											

Artigo 1: Revista AIDS Care

<http://www.tandfonline.com/action/authorSubmission?show=instructions&journalCode=caic2>

Q

Depression and Social Disadvantage in Adulthood Related to a History of Childhood Trauma in People Living with HIV: A Cross- Sectional Study.

Cyntia Leticia Batistetti^a, Bruna Paes de Barros^b, Rosana Alves Vieira Carneiro^c, Pablo Marinho Custódio^c, Julio Henrique Rosa Croda^{d,e}, Edward Benjamin Ziff^a, Elisabete Castelon Konkiewitz^a

^a*Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados, Brazil;*

^b*Department of Psychology, University Center of Grande Dourados, Brazil;* ^c *Specialized HIV/Aids Assistance Service; SAE/Dourados, Brazil,* ^d*Oswaldo Cruz Foundation, Mato Grosso do Sul;* ^e*School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul*

*Corresponding author: cyntiabatistetti.fisio@gmail.com

Abstract

HIV infection is frequently associated with neuropsychiatric disturbances, neurocognitive disorders and pain. Early life stress can also induce neurobiological modifications of brain function that decrease mental health and enhance cognitive dysfunction. Therefore, the aim of the present study was to assess the co-occurrence of these factors in HIV-positive people living in the Central West region of Brazil. 80 HIV-positive individuals that attended the Serviço de Assistência Especializada em HIV/Aids of Dourados (Specialized HIV/Aids Assistance Service; SAE/Dourados) were evaluated for CD4+ lymphocytes, viral load and sociodemographic status. Participants also completed the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), the Center for Epidemiological Studies Depression Scale questionnaire (CES-D), Brief Pain Inventory (BPI), and the Screening for HIV-Associated Neurocognitive Disorder (Trail Making Test A e B, Stroop Test and Frontal Assessment Battery). The prevalence of childhood trauma was 72.6%, with 43.10% reporting moderate to extreme trauma. Childhood trauma was associated with depressive symptoms ($p < 0.001$), disadvantaged social class ($p < 0.05$) and low employment ($p < 0.001$). Depressive symptoms were associated with pain

($p < 0.001$) and neurocognitive decline ($p < 0.05$). These data suggest a high prevalence of childhood trauma in PLHIV and a moderate association with depressive symptoms, however these factors did no correlation with the presence of pain or executive dysfunction.

Keywords: HIV/AIDS, childhood trauma, neurocognitive function, neuropsychiatric disorder, pain

Introduction

In 2015, it was estimated that 830,000 people were living with HIV (PLHIV) in Brazil, corresponding to 0.40% of the population (Brazil, 2015). In addition to the clear role that HIV infection plays in impairing the function of the immune system culminating in opportunistic diseases (Manzardo et al., 2015), HIV infection also alters functions of the brain ranging from modulation of dopaminergic neurotransmission and changes in neurogenesis in the hippocampus, to stress responses via the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) and neuroinflammation (Del Guerra et al., 2013).

Clinically, alterations in the central nervous system (CNS) may be a determinant for the development of cognitive dysfunctions, psychiatric disorders, mood changes, chronic pain and executive dysfunction (Lamers et al, 2014; Lau & Wong, 2013; Lawson et al., 2016; Maki et al., 2015). Studies indicate that people living with HIV are more likely to develop risky behavior, low adherence to antiretroviral treatment, low levels of physical and mental health, social isolation, suicide, and low resilience (Mcgowan et al., 2017).

The high prevalence of depression symptoms in PLHIV our newly diagnosed at our reference service, SAE/Dourados, were reported by Nomoto et al. (2015), and were associated with lower income, social disadvantage and substandard quality of life indices.

In the last decades, adverse childhood events (ACE) have received increasing scientific attention because of their high prevalence in the world population, about 11.8% (Felitti et al., 1998; Stoltenborg et al., 2011). Special attention has been drawn to the high incidence of ACE in countries of South America with low per capita income (Viola et al., 2016).

There is strong evidence that people who experienced some kind of abuse in the early years of life are at greater risk of developing depression, pain, cognitive deficits, and a risky lifestyle in adulthood (Lee & Hoaken, 2007; Kessler et al., 2010; Cattaneo et al., 2015). Pence et al. (2012) demonstrated a high association between childhood trauma in PLHIV and

variables that have an impact on poorer physical and mental health in adult life.

Exposure to chronic stress causes marked changes in baseline HPA function and stress responsiveness, a cumulative process involving the multiple physiologically adaptive systems, including the autonomic nervous system, the immune system, and behavioral regulation (Rincón-Cortés & Sullivan, 2014).

Abuse and neglect as well as an excess of stress hormones during the early stages of development were considered risk factors for the development of psychiatric and psychosomatic diseases that influence synaptic formation and neuronal atrophy, predisposing individuals to psychiatric disorders (Kessler et al., 2010).

Evidence suggests that the occurrence of childhood adversity in PLHIV has clinical consequences for neurocognition, pain, symptoms of depression and social context in adult life (Raymond et al., 2017; Womersley et al., 2017; Sansone et al., 2013). Thus, the objectives of this study were to investigate the association between a childhood history of trauma and socioeconomic status and neuropsychiatric symptoms in adulthood (pain, executive function, depression) amongst PLHIV frequenting the HIV treatment reference center in the city of Dourados.

Methods

Design and study population

This cross-sectional study evaluated patients coming from the HIV outpatient reference service, SAE/Dourados-Brazil, who were diagnosed with HIV infection. The evaluations took place between November, 2017 and July, 2018. Inclusion criteria were: Disposition and ability to provide written informed consent, diagnosis of HIV infection (ELISA + Western Blot); and age between 18 and 65 years. Exclusion criteria were: member of an indigenous population (since they are under special ethical laws); diagnosis of non-HIV dementia; schizophrenia, bipolar disorder or other psychosis; hepatitis B or C positive status; opportunistic central nervous system disease during the last 6 months or inability to respond to the questionnaires.

Procedures

The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD) (Number 2.362.750). All eligible patients were tested for viral load and CD4 T-lymphocyte count using the flow cytometry and HIV

viral load tests by nucleic acid sequence-based amplification (NASBA™ Organon Teknica, Boxtel, Holland). The interview was conducted in an isolated room, without distractions and without a flow of people, in order to preserve anonymity.

Assessments and variables

Clinical and sociodemographic characteristics

Socio-demographic data such as age, marital status, schooling, living conditions, employment, and social and economic status were collected from all participants, following criteria defined by the Brazilian Economic Classification of the Brazilian Association of Market Research Companies (ABEP, 2017). Virulence and immunity markers were measured using blood samples collected at the study site.

Neurocognitive screening

Cognitive function was assessed using instruments validated, applicable to the adult population and frequently used for the evaluation of PLHIV. The frontal cortical functions of abstraction, verbal fluency, motor programming, susceptibility to interference, inhibitory control and autonomy were evaluated by means of the Frontal Evaluation Battery (FEB), which has a total score of 18 points, may be applied quickly and has moderate to high internal consistency in healthy Brazilian elderly people (0.79) (De Paula et al., 2013) and in healthy adults (Beato R. et al., 2012). The Stroop Test was applied to investigate abstraction ability and cognitive function, allowing quantification of the individual's capacity to manage cognitive stress and to process complex information (Scarpina & Tagini, 2017). The Trail Making Test (Version A) measures the speed of information processing and the Trail Making Test (Version B) measures the individual's ability to manage competing data sources, as well as measuring flexibility and planning and also operational memory (Sánchez-Cubillo et al., 2009).

Pain assessment

Pain sorting and quantification were determined by the Brief Pain Inventory (BPI), a validated Portuguese language instrument (Ferreira., 2011) that allows pain to be detected and monitored and the degree of influence in the last 24 hours and last week to be measured. It contains four questions that identify the intensity of pain (no pain to the worst pain imaginable) and seven questions that investigate the degree of pain interference in the performance of general activities, mood, walking, work activity, sleep and living pleasure

(ranging from does not interfere, to it interferes completely). The responses are given by means of numerical scales (0 to 10), where 0 corresponds to the absence of pain or interference of pain and 10 the worst level of pain interference (Atkinson., 2011).

Evaluation of depression symptoms

The population-based screening scale for depression at the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) measures depressive symptoms in the adult population, such as mood, somatic symptoms, social interactions, and motor functioning. The responses are scored on a Likert scale (never, rarely, sometimes, almost always). The CES-D has a high internal consistency ($\alpha=0.860$) in a Brazilian sample of elderly and young population (Batistoni; Neri; Cupertino, 2007). It is a valid scale for assessing depressive symptoms among women with HIV/AIDS, according to Adams et al. (2017) and was also judged a valid instrument for screening depressive symptoms more generally in PLHIV (Marando et al., 2016). A score cut-off of 15 points was adopted to separate the participants into two groups: 0-15 normal; ≥ 16 depressive (Relf et al., 2013).

Childhood trauma

The occurrence of childhood trauma and the severity of maltreatment were self-reported through the reliable and validated Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) for the Portuguese language (Grassi-Oliveira, Stein, & Pezzi, 2006). The instrument assesses five types of child abuse: physical abuse (PA), sexual abuse (SA), emotional abuse (EA), physical neglect (PN) and emotional neglect (EN), with responses on a Likert scale from 1 to 5 points: "Never" (1), "a few times" (2), "sometimes" (3), "often" (4), "always". Overall cut-off values in the CTQ can be classified as absence of traumatic experience (25 to 31 points), mild to moderate trauma (32 to 51 points), moderate to severe trauma (56 to 68 points) and severe or extreme trauma (73 to 125 points) (Spies et al., 2017). To identify positive cases in the categories of abuse, we used the scores suggested by Bernstein & Fink, (1998) ($EA > 8$, $PA > 7$, $SA > 5$, $EN > 9$ and $PN > 7$). We used the cut-off point 56 for division of the groups into moderate to extreme trauma and non-trauma.

Data analysis

The descriptive analysis of the data was presented in terms of absolute and relative frequencies, mean and standard deviation, when applicable. For data normality analysis, the Shapiro-Wilk test was applied. We used Student's T-test to compare the means between the

independent and Mann-Whitney groups for qualitative variables. Bivariant analysis, ρ Spearman, explored correlations between the variables of interest, and the statistical significance adopted was $p < 0.05$. Data mining was conducted with the Statistical Package for Social Sciences 25.0, SPSS™ software.

Results

The descriptive analysis shows the absolute frequencies and relative of the clinical-demographic characteristics and prevalence of childhood adversity in the sample of 80 patients interviewed at the HIV reference service - SAE/Dourados (Table 1).

Table 1. Distribution of the clinical-epidemiological variables of the PLHIV (N = 80) and clinical-epidemiological distribution of the non-trauma groups (N = 22) and severe to extreme trauma (N = 24).

Characteristics	Total (%) N= 80	Trauma		P valor
		No N (%) N=22	Yes N (%) N= 24	
Sex				
Male	40 (50%)	13	9	P=0,306
Female	40 (50%)	9	15	
Age (mean±SD)	42,46 (±10.77)	44,59 (±7,6)	45,17 (±14,08)	P=0,806
Sexuality				
Heterosexual	64 (80%)	18 (81,8%)	18 (75,0%)	P=0,711
Homosexual	13 (16,3%)	3 (13,16%)	4 (16,7%)	
Bisexual	2 (2,5%)	1 (4,5%)	2 (8,3%)	
MSM	1 (1,3%)	0	0	
Marital Status				
Married	29 (36,3%)	12	5	P=0,465
Single	24 (30,0%)	4	11	
Divorced	10 (12,5%)	1	5	
Cohabitant	13 (16,3%)	4	1	
Others	4 (5,0%)	1	2	
Educational level				
Illiterate	10 (12,5%)	8	4	P=0,325
1-4 years	28 (35,0%)	4	8	
5-7 years	13 (16,3%)	0	3	
8-10 years	24 (30,0%)	9	5	
11+	5 (6,3%)	1	4	
Social Class				
A	0 (5,0%)	0	0	P=0,045
B1	4 (15,0%)	1	2	
B2	12 (25,0%)	6	2	
C1	20 (12,5%)	5	6	
C2	28 (35,0%)	10	6	
D	14 (17,5%)	0	6	
E	2 (2,5%)	0	2	
Income				
Minimum salary	20 (25,0%)	4	7	P=0,20
1 to 3 salaries	45 (56,3%)	12	13	

3 to 5 salaries	10 (12,5%)	4	3	
+ 5 salaries	5 (6,3%)	2	1	
Employment				
No	31 (38,2%)	4	14	P=0,003
Yes	49 (61,3%)	18	10	
Religion				
No	20 (25,0%)	7	4	P=0,271
Yes	60 (75,0%)	15	20	
Infection time HIV (years) (mean±SD)	8,00 (±6,80)	7,68 (±4,71)	9,36 (±8,19)	P=0,661
Viral load (VL)				
<27.000/mm ³	17(21,3%)	4	4	P=0,748
< Lim. Inferior	20(25,0%)	7	6	
Indetectável	43(53,8%)	11	14	
CD4				
<200	5(6,3%)	3	0	P=0,059
>200	75(93,8%)	19	24	
Smoking				
No	63(78,8%)	21	19	P=0,178
Yes	17(21,3%)	1	5	

^aP value for equality of means

^bP value for equality of variances

MSM: men have a sex with men

MS: minimum salary (300 US \$ per month)

Childhood adversity was reported by 72.5% of HIV-infected individuals interviewed. Of these, 43.10% reported moderate to extreme levels of trauma. This high prevalence rate led us to investigate whether there were socioeconomic contexts, or distinctive aspects of health status, depression, cognitive dysfunction or pain among individuals who reported moderate to extreme trauma (N = 24) compared to those who reported no trauma (N = 22).

No significant differences were found between gender, age, sexuality, marital status, schooling, income, religion, length of time of HIV infection and health status among people who reported trauma compared to those who did not. In this context, a statistically significant difference ($p < 0.05$) was observed in relation to social class and work status, showing that amongst the group that reported moderate to severe trauma during childhood, there were higher rates of unemployment and a lower socioeconomic status.

It was also noted that there were no differences between reports of chronic pain or cognitive screening variables between those who reported trauma compared to those who did not report trauma. However, the moderate-to-extreme trauma group showed a score of 24.96 (± 3.7) in the CES-D, which suggests a depressive state in this group, versus a score of 13.41 (± 3.7) in the group that did not reported childhood adversity, a significant difference ($p = 0.014$). The trauma group also presented a significant reduction in the parameter of the executive function called sensitivity to interference ($p = 0.012$).

The second stage of investigation is shown in Table 2, in which subjects with scores higher than the cut-off score of 16 in the CES-D were divided into the depression group (N = 38) and the not depressed group (N = 42). Although the status of health, sexuality, age, practice of religion, length of time of infection and smoking and alcoholism did not differ between these groups, depression was more frequently reported by women and by those who were socially disadvantaged, such as having less schooling, or who were concentrated into disadvantaged social classes (C2, D and E) with income less than 300 dollars per month.

It is noteworthy that severe to extreme levels of trauma were mostly reported by the depression group. Among the different modalities of adverse events, only emotional neglect was reported at higher levels in the depressed group, while the other categories did not show statistically significant differences.

Table 2. Distribution of clinical-sociodemographic variables and reports of childhood adversity of PLHIV (N = 80) and clinical-sociodemographic distribution and reports of childhood adversity in the non-depression (N = 42) and depression (N = 38) groups.

Characteristics	Total (%) N= 80	Depression		P value
		No N (%) N=42	Yes N (%) N= 38	
Sex				
Male	40 (50%)	26 (62%)	14 (37%)	P= 0.025
Female	40 (50%)	16 (38%)	24 (63%)	
Age (mean±SD)	42.46 (±10.77)	42.17 (±1.6)	44.34 (±1.8)	P= 0.382
Sexuality				
Heterosexual	64 (80%)	32 (76.2%)	32 (84.2%)	P=0.844
Homosexual	13 (16.3%)	9 (21.4%)	4 (10.5%)	
Bisexual	2 (2.5%)	1 (2.4%)	1 (2.6%)	
MSM	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (2.6%)	
Marital Status				
Married	29 (36.3%)	19 (45.2%)	10 (26.3%)	P= 0.107
Single	24 (30.0%)	13 (30.9%)	11 (28.9%)	
Divorced	10 (12.5%)	2 (4.8%)	8 (21.0%)	
Cohabitant	13 (16.3%)	6 (14.3%)	7 (18.4%)	
Others	4 (5.0%)	2 (4.8%)	2 (5.4%)	
Educational level				
Illiterate	10 (12.5%)	1 (2.4%)	9 (23.7%)	P<0.001
1-4 years	28 (35.0%)	11 (26.2%)	17 (44.7%)	
5-7 years	13 (16.3%)	8 (19.0%)	5 (13.2%)	
8-10 years	24 (30.0%)	18 (42.8%)	6 (15.8%)	
11+	5 (6.3%)	4 (9.6%)	1 (2.6%)	
Social Class				
B1	4 (15.0%)	4 (9.5%)	0 (0%)	P<0.001
B2	12 (25.0%)	9 (21.4%)	3 (7.9%)	
C1	20 (12.5%)	14 (33.4%)	6 (15.8%)	
C2	28 (35.0%)	13 (30.9%)	15 (39.5%)	
D	14 (17.5%)	1 (2.4%)	13 (34.2%)	
E	2 (2.5%)	1 (2.4%)	1 (2.6%)	
Income				
Minimum salary	20 (25.0%)	6 (14.3%)	14 (36.9%)	P= 0.001
1 to 3 salaries	45 (56.3%)	22 (52.4%)	23 (60.5%)	

3 to 5 salaries	10 (12.5%)	10 (23.8%)	0 (0%)	
+ 5 salaries	5 (6.3%)	4 (9.5%)	1 (2.6%)	
Employment				
No	31 (38.2%)	10 (23.8%)	21 (55.3%)	P= 0.004
Yes	49 (61.3%)	32 (76.2%)	17 (44.7%)	
Infection time HIV (years) (mean±SD)	8.00 (±6.80)	7.05 (±0.96)	9.45 (±1.17)	P= 0.116
Viral load (VL)				
<27.000/mm ³	17 (21.3%)	9 (21.4%)	8 (21.0%)	P= 0.609
< Inferior Limit	20 (25.0%)	9 (21.4%)	11 (28.9%)	
Undetectable	43 (53.8%)	24 (57.2%)	19 (50.0%)	
CD4				
<200	5 (6.3%)	3 (7.1%)	2 (5.3%)	P= 0.733
>200	75 (93.8%)	39 (92.9%)	36 (94.7%)	
Smoking				
No	63 (78.8%)	36 (85.7%)	27 (71.0%)	P= 0.112
Yes	17 (21.3%)	6 (14.3%)	11 (29.0%)	
Level of trauma				
No trauma	22 (27.5%)	14 (33.4%)	8 (21.0%)	P= 0.039^a
Light to moderate	33 (41.3%)	16 (38.1%)	17 (44.7%)	P<0.001^b
Moderate to severe	12 (15.0%)	11 (26.1%)	1 (2.6%)	
Severe to extreme	13 (16.3%)	1 (2.4%)	12 (31.7%)	
Number of child maltreatment				P= 0.500
0	24 (30.0%)	13 (30.9%)	11 (29.0%)	
1	16 (20.0%)	7 (16.7%)	9 (23.7%)	
2	12 (15.0%)	8 (19.1%)	4 (10.5%)	
3	11 (13.8%)	9 (21.4%)	2 (5.3%)	
4	9 (11.3%)	2 (4.8%)	7 (18.4%)	
5	8 (10.0%)	3 (7.1%)	5 (13.2%)	
Emotional Neglet				
No	53 (66.3%)	30 (71.4%)	23 (60.5%)	P=0.039^a
Yes	27 (33.8%)	12 (28.6%)	15 (39.5%)	P<0.001^b
Physical Neglet				
No	44 (55.0%)	24 (57.1%)	20 (52.6%)	P=0.205^a
Yes	36 (45.0%)	18 (42.9%)	18 (47.4%)	P=0.010^b
Emotional Abuse				
No	48 (60.0%)	25 (59.5%)	23 (60.5%)	P=0.138^a
Yes	32 (40.0%)	17 (40.5%)	15 (39.5%)	P=0.001^b
Physical Abuse				
No	46 (57.5%)	24 (57.1%)	22 (57.9%)	P=0.143^a
Yes	34 (42.5%)	18 (42.9%)	16 (42.1%)	P<0.001^b
Sexual Abuse				
No	60 (75.0%)	34 (80.9%)	26 (68.4%)	P=0.205^a
Yes	20 (25.0%)	8 (19.1%)	12 (31.6%)	P=0.012^b

^aP value for equality of means

^bP value for equality of variances

MSM: men have a sex with men

MS: minimum salary (300 US \$ per month)

Based on an examination of the characteristics of chronic pain and cognitive screening presented in Table 3, it is apparent that the depression group has higher scores in relation to reports of chronic pain, pain intensity and pain interference in daily activities, apart from lower scores in 5 of 6 categories of frontal evaluation battery. There was no decrease in

processing speed, abstraction and flexibility assessment for Stroop Test and Trial Making Test.

Table 3. Variables pain, executive function (Frontal Evaluation Battery - FEB, Stroop test, Trial Making Test A and B) between the depression and non-depression groups.

Characteristics	Depression		P value
	No N= 42 Mean (\pm SD)	Yes N= 38 Mean (\pm SD)	
Pain (BPI)			
Intensity of Pain	5.83 (\pm 1.5)	9.84 (\pm 1.7)	P= 0.045
Pain Interference	9.52 (\pm 2.7)	21.66 (\pm 4.2)	P= 0.014
Total score	15.36 (\pm 4.1)	31.50 (\pm 5.7)	P= 0.018
Executive Function			
FEB			
Similarities	1.38 (\pm 0.2)	0.84 (\pm 0.1)	P= 0.029
Verbal fluency	2.05 (\pm 0.1)	1.58 (\pm 0.1)	P= 0.025
Luria Series	2.55 (\pm 0.1)	2.21 (\pm 0.1)	P= 0.092
Sensitivity to interference	2.45 (\pm 0.1)	1.97 (\pm 0.2)	P= 0.030
Inhibitory Control	1.88 (\pm 0.2)	1.74 (\pm 0.2)	P= 0.578
Total score	13.33 (\pm 0.5)	11.34 (\pm 0.6)	P= 0.017
Stroop Test			
Card 1	22.76 (\pm 1.0)	26.41 (\pm 1.5)	P= 0.053
Card 2	36.55 (\pm 1.9)	41.22 (\pm 2.2)	P= 0.121
Δ Stroop	13.79 (\pm 1.4)	14.42 (\pm 1.3)	P= 0.743
Trial Making Test			
Version A	26.40 (\pm 2.0)	29.65 (\pm 2.0)	P= 0.250
Version B	52.17 (\pm 3.9)	59.68 (\pm 4.9)	P= 0.231

Statistical significance adopted $p < 0.05$

BPI: Brief Pain Inventory

Correlations between trauma and the socioeconomic modalities were weak and there was only a positive and significant correlation between social class and trauma, in which the more disadvantaged the social class, the higher the score reported in the CTQ, and the higher the CTQ score, the lower the level of employment. Depression was significantly related to all variables of social disadvantage (Table 4).

Table 4. Bivariant correlation between socio-demographic variables in relation to childhood trauma and depression in adult life (N = 80)

	Sex	Age	Marital Status	Educational Level	Income	Social Class	Employment
Trauma	0,196	0.067	0.145	-0.166	-0.088	.241*	-.306**
Depression	.257*	0.053	.239*	-.393**	-.361**	.422**	-.382**

* $p < 0.05$

** $p < 0.001$

A history of childhood trauma was not associated with the presence of pain or screening variables for cortico-frontal functions, except for mental control skills against

interference. We observed significant correlations only between reported depressive symptoms and pain intensity and cortico-frontal functions (Table 5).

Table 5. Bivariant correlation between depression and categories of pain and cognitive dysfunction in the total sample of PLHIV (N = 80)

	Pain	Intensity of Pain	Pain Interference	BEF Total Score	BEF Similarities	BEF Inhibitory Control
Trauma	0.061	0.041	0.106	-0.081	0.001	-.249*
Depression	.487**	.395**	.510**	-.220*	-.256*	-.230*

*p<0.05

**p<0.001

Finally, the occurrence of trauma in childhood and categories of maltreatment presented positive and significant correlations with the severity of depressive symptoms. The category of physical abuse was the only variable that showed no significant correlation with depression. No category of trauma was associated with the presence of pain. (Table 6).

Table 6. Bivariant correlation between categories of childhood maltreatment versus depression and pain in the total sample of PLHIV (N = 80)

	Trauma	EA	PA	SA	EN	PN
Depression	.350**	.287**	0.189	.250*	.265*	.303**
Pain	0.061	0.049	0.021	0.041	0.073	0.109

EA: emotional abuse ; PA: physical abuse ; SA: sexual abuse ; EN: emotional neglect ; PN: physical neglect

*p<0.05

**p<0.001

Discussion

Childhood adversity research is in its infancy, and in Brazil, the effects of childhood adversity on people living with HIV have not yet been fully documented. Investigations of this subject in Brazil include studies of the prevalence of trauma in high-risk children and adolescents with psychiatric disorders (Scomparini et al., 2013), in transgender women (Fontanari et al., 2018), in youngsters living on the periphery of urban areas (de Oliveira et al., 2018) and in non-clinical and depressed elderly (Novelo et al., 2018). The prevalences described are very variable (100%, 25%, 99.8%, 67.7%, respectively). Our study reports a very high rate of maltreatment in PLHIV (72.6%). Although all such studies have used the same research tool, The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), the high variability may have occurred because of the peculiarity of each population studied and differences in the regional contexts.

In our investigation of sociodemographic variables, we did not find significant differences for gender, age, income or schooling among PLHIV who report trauma and the

PLHIV trauma-negative control. This result is similar to that found by Stoltenberg et al., (2011), who reported no statistical difference in the general population on physical abuse for both genders. Spies et al., (2012), have shown in a South African population, that men report more physical abuse and women have suffered more sexual abuse, divergences that demonstrate regional cultural influences in the occurrence of different categories of maltreatment.

Trauma in PLHIV was related to poverty in adulthood and not to incorporation into the labor market or paid activities, a circumstance similar to that demonstrated by Pinto et al., (2017). It is argued that adverse events during development can make victimization behaviors more likely and can exacerbate vulnerability in adulthood (Raymond et al., 2017).

The association between childhood adversity and depression is robust in PLHIV (Spies et al., 2012, Spies, Seedat, 2014, LeGrand et al., 2015, Spies, Konkiewitz, Seedat, 2018). We have confirmed this pattern of association in our study and agree that there is a linear relationship between multiple maltreatments and severity of self reported depression symptoms that may mediate chronicity of symptom and recurrence of depressive event (Oliveira et al., 2018, Spies et al, 2018). However, we do not exclude the impact that personality has on the individual's ability to react resiliently in and after adversity.

Many studies have sought direct associations between trauma and mental health in different clinical populations, but few have been able to investigate the multiple facets of these events in the adult life of PLHIV. Considering that depression, childhood adversity, clinical / socioeconomic characteristics, pain and cognition are part of a complex sequence of events, we examined the association between these variables in the HIV population.

There was no consistency in the associations between trauma and the variables of interest, except for characteristics of social disadvantage, corroborating other studies that reveal the deep relationships between these factors. Depression was associated with pain and lower cognitive performance. We were careful to exclude drug users from the analysis, and who were found to have an impaired clinical status. For these reasons, we suggest that the relationships between depression, pain and cognition can be due to neural mechanisms mediated by interactions between circuits of the prefrontal cortex (CPF), amygdala and nucleus *accumbens* (see Doan et al., 2015; Rincón-Cortés & Sullivan, 2014).

Reports suggest that pain is exacerbated when there is coexistence of depression and less schooling (Tsao et al., 2011), in agreement with our results. Although associations between neglect and decreased cognitive abilities have been documented (Pinto et al., 2017), our study was not able to demonstrate these associations in PLHIV.

The impact of depression on neurocognitive disorders in PLHIV demonstrated in our study was also described in the studies by Troncoso et al. (2015) and Pinheiro et al. (2016). These authors discuss the interaction of infection status, age and schooling in cognitive performance. In our sample, although cognition was associated with low schooling and social disadvantage, the depression and non-depression groups were equal for all interaction variables.

Our study had as limitations the relatively small sample size and the cross-sectional design, which limit causal inferences and monitoring of the variables in the long term. Although our measures of ill-treatment (CTQ) and depressive symptoms (CES-D) were based on self-reports, assuming susceptibility to retrospective bias, it is worth noting that the findings were consistent with other studies (de Oliveira et al., 2018, Novelo et al., 2018, Vares et al., 2016), adding confidence to the associations observed here.

Conclusions

The present study demonstrates the high prevalence of traumatic events in the childhood of PLHIV in the Center-West of Brazil and its relationship to social disadvantage and depression in adult life. Another highlight is the association of depressive behavior with pain and worse performance in cognitive abilities mediated by the prefrontal cortex. Further research is needed to understand whether posttraumatic stress disorder (PTSD) is present and whether it affects the results.

References

- Atkinson, T.M., Rosenfeld, B.D., Sit, L., Mendoza, T.R., Fruscione, M., Lavene, D., Shaw, M., Li, Y., Hay, J., Cleeland, C.S., Scher, H.I., Breitbart, W.S., Basch, E. (2011). Using confirmatory factor analysis to evaluate construct validity of the Brief Pain Inventory (BPI). *J Pain Symptom Manage*, Mar; 41(3). 558-65.
- Batistoni, S.S.T., Neri, A.L., & Cupertino, A.P.F.B. (2007) Validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale among Brazilian elderly. *Rev Saúde Pública*, 41(4), 598-605.
- Beato, R., Amaral-Carvalho, V., Guimarães, H.C., Tumas, V., Souza, C.P., Oliveira, G.N., Caramelli, P. (2012). Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr*, Apr;70(4), 278-80
- Bernstein, D. & Fink, L. Childhood trauma questionnaire (CTQ): a retrospective self report questionnaire and manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1998
- Carlson, M., & Earls, F. (1997). Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivation in institutionalized children in Romania. *Ann N Y Acad Sci*, 807, 419–428.

- Cattaneo, A., Macchi, F., Plazzotta, G., Veronica, B., Bocchio-Chiavetto, L., Riva, M.A., & Pariante, C.M. (2015). Inflammation and neuronal plasticity: a link between childhood trauma and depression pathogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 40.
- De Oliveira, I.R., Matos-Ragazzo, A.C., Zhang, Y., Vasconcelos, N.M., Velasquez, M.L., Reis, D., Ribeiro, M.G., da Rocha, M.M., Rosario, M.C., Stallard, P., Cecil, C.A.M. (2018). Disentangling the mental health impact of childhood abuse and neglect: A replication and extension study in a Brazilian sample of high-risk youth. *Child Abuse Negl*, Jun; 80, 312-323.
- De Paula, J.J., Moura, S.M., Bocardi, M.B., De Moraes, E.N., Malloy-Diniz, L.F., & Haase, V.G. (2013). Screening for Executive Dysfunction with the Frontal Assessment Battery: Psychometric Properties Analysis and Representative Normative Data for Brazilian Older Adults. *Psicologia em Pesquisa*, 7(1), 89-98.
- Del Guerra, F.B.D., Fonseca, J.L.I., Figueiredo, V.M., Ziff, E.B. & Konkiewitz, E.C. (2013). Human immunodeficiency virus-associated depression: contributions of immunoinflammatory monoaminergic, neurodegenerative, and neurotrophic pathways. *J. Neurovirol*, 19, 314-327.
- Doan, L., Manders, T & Wang, J. (2015). Neuroplasticity Underlying the Comorbidity of Pain and Depression. *Neural Plast*, 2015:504691
- Felitti, V.J., Anda, R.F., Nordenberg, D., Williamson, D.F., Spitz, A.M., Edwards, V., & Marks, J.S. (1998) Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. *Am. J. Prev. Med*, 14 (4), 245–258.
- Ferreira, K.A, Teixeira, M.J, Mendonza, T.R, Cleeland, C.S. (2011). Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer*, 19(4), 505-11
- Fontanari, A.M.V., Rovaris, D.L., Costa, A.B., Pasley, A., Cupertino, R.B., Soll, B.M.B., Schwarz, K., da Silva, D.C., Borba, A.O., Mueller, A., Bau, C.H.D, Lobato, M.I.R. (2018). Childhood Maltreatment Linked with a Deterioration of Psychosocial Outcomes in Adult Life for Southern Brazilian Transgender Women. *J Immigr Minor Health*, Feb; 20(1), 33-43.
- Grassi-Oliveira, R., Stein, L.M & Pezzi, J.C. (2006) [Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language]. *Rev Saude Publica*, 40:249-55.
- Kessler, R.C, McLaughlin, K.A., Green, J.G., Gruber, M.J., Sampson, N.A., Zaslavsky, A.M., Williams, D.R. (2010). Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br. J. Psychiatry*, 197, 378–385.
- Lamers, S.L., Fogel, G.B., Nolan, D.J., Mcgrath, M.S. & Salemic, M. (2014). HIV-Associated Neuropathogenesis: A Systems Biology Perspective for Modeling and Therapy. *Biosystems*, 119, 53–61.
- Lau, K.A., & Wong, J.J.L. (2013). Current trends of HIV recombination worldwide. *Infectious Disease Reports*, 5,1-4.
- Lawson, E., Sabin, C., Perry, N., Richardson, D., Gilleece, Y., Churchill, D., Dean, G., Williams, D., Fisher, M., & Walker-Bone, K. (2016). Is HIV Painful? An Epidemiologic Study of the Prevalence and Risk Factors for Pain in HIV-Infected Patients. *Clin J Pain*. 6.
- Lee, V., & Hoaken, P.N.S. (2007) Cognition, Emotion, and Neurobiological Development: Mediating the Relation Between Maltreatment and Agression. *Child Maltreat*, 12(3), 281-298.
- LeGrand S, Reif S, Sullivan K, Murray K, Barlow ML, Whetten K. (2015). A Review of Recent Literature on Trauma Among Individuals Living with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. Dec;12(4):397-405

- Maki, P.M., Rubin, L.H., Valcour, V., Martin, E., Crystal, H., Young, M., ...Anastos, K. (2015). Cognitive function in women with HIV: Findings from the women's interagency HIV study. *Neurology*, 84 (3), 231-240.
- Manzardo, C., Guardo, A.C., Letang, E., Plana, M., Gatell, J.M. & Miro, J.M. (2015). Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 13(6), 751-767.
- Marando, F., Gualberti, G., Costanzo, A.M., di Luzio Papparatti, U., Franzetti, M., Ammassari, A., Antinori, A., Galli, M. (2016) Discrepancies between physician's perception of depression in HIV patients and self-reported CES-D-20 assessment: the DHIVA study, *AIDS Care*, 28:2, 147-159
- Mcgowan, J.A, Brown J., Lampe, F.C., Lipman, M., Smith, C., & Rodger A. (2017) Resilience and Physical and Mental Well-Being in Adults with and Without HIV. *AIDS Behav.* 20, No Pagination Specified.
- Ministry of Health. (2015). The Brazilian response to HIV and AIDS: global AIDS response progress reporting narrative report. Brasília, DF: Department of STI, AIDS and Viral Hepatitis, Ministry of Health.
- Nomoto, S.H., Longhi, R.M., De Barros, B.P., Croda, J., Ziff, E.B., Konkiewitz, E.C. (2015). Socioeconomic disadvantage increasing risk for depression among recently diagnosed HIV patients in an urban area in Brazil: cross-sectional study. *AIDS Care*, 27(8), p. 979-85.
- Novelo, M., von Gunten, A., Gomes Jardim, G.B., Spanemberg, L., Argimon, I.I.L., Nogueira, E.L. (2018). Effects of childhood multiple maltreatment experiences on depression of socioeconomic disadvantaged elderly in Brazil. 2018 Child Abuse Negl, May (79), 350-357.
- Pence, B.W., Mugavero, M.J., Carter, T.J., Leserman, J., Thielman, N.M., Raper, J.L., Proeschold-Bell, R.J., Reif, S., & Whetten, K. J. (2012). Childhood trauma and health outcomes in HIV-infected patients: An exploration of causal pathways *Acquir Immune Defic Syndr.* 59(4), 409-416.
- Pinheiro, C.A., Souza, L.D., Motta, J.V., Kelbert, E.F., Souza, M.S., Martins, C.S., Coelho, F.M., Pinheiro, K.A., Pinheiro, R.T. (2016). Depression and diagnosis of neurocognitive impairment in HIV-positive patients. *Braz J Med Biol Res.* Sep 12;49(10), e5344.
- Pinto Pereira, S.M., Li, L & Power, C. (2017). Child Maltreatment and Adult Living Standards at 50 Years. *Pediatrics*, 139(1), e20161595.
- Raymond, C., Marin, M.F., Majeur, D., Lupien, S. (2018). Early child adversity and psychopathology in adulthood: HPA axis and cognitive dysregulations as potential mechanisms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Jul 13(85), 152-160.
- Relf, M.V., Eisbach, S., Okine, K.N, Ward, T. (2013). Evidence-based clinical practice guidelines for managing depression in persons living with HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care*, Jan-Feb;24(1 Suppl), S15-28.
- Rincón-Cortés M., & Sullivan, R.M. (2014). Early life trauma and attachment: immediate and enduring effects on neurobehavioral and stress axis development. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 21, 5–33.
- Sánchez-Cubillo, J.A., Periañez, D., Adrover-Roig, J.M., Rodríguez-Sánchez, M., Ríos-Lago, J., Tirapu & F., Barceló. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 438 – 450
- Sansone, R.A., Watts, D.A & Wiederman, M.W. (2013). Childhood Trauma and Pain and Pain Catastrophizing in Adulthood: A Cross-Sectional Survey Study. *Prim Care Companion CNS Disord*, 15(4), 13m01506.

- Scarpina, F. & Tagini, S. (2017). The Stroop Color and Word Test *Front. Psychol.* 8:557
- Scomparini, L.B., Santos, B.d., Rosenheck, R.A., Scivoletto, S. (2013). Association of child maltreatment and psychiatric diagnosis in Brazilian children and adolescents. *Clinics (Sao Paulo)*, 68(8), 1096-102.
- Souza, C.P., de Oliveira, G.N & Caramelli, P. (2012). Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr*, 70(4):278-280.
- Spies, G & Seedat, S. (2014). Depression and resilience in women with HIV and early life stress: does trauma play a mediating role? A cross-sectional study. *BMJ Open*, 4, e004200.
- Spies, G., Afifi, T.O., Archibald, S.L., Fennema-Notestine, C., Sareen, J., Seedat, S. (2012). Mental health outcomes in HIV and childhood maltreatment: a systematic review. *Systematic Reviews*, 28, 1–30.
- Spies, G., Fennema-Notestine, C., Cherner, M., & Seedat, S. (2017). Changes in cognitive function in women with HIV infection and early life stress. *AIDS Care*, 29(1), 14-23.
- Spies, G., Konkiewitz, E.C & Seedat, S. (2018). Incidence and Persistence of Depression Among Women Living with and Without HIV in South Africa: A Longitudinal Study. *AIDS Behav*, Feb 23.
- Stoltenborgh, M., Van Ijzendoorn, M.H, Euser, E.M., & Bakermans-Kranenburg, M.J. (2011). A Global Perspective on Child Sexual Abuse: Meta-Analysis of Prevalence Around the World. *Child Maltreatment*, 16(2), 79-101.
- Troncoso, F.T & Conterno, L. de O. (2015). Prevalence of neurocognitive disorders and depression in a Brazilian HIV population. *Rev Soc Bras Med Trop*, Jul-Aug;48(4), 390-8
- Tsao, J.C., Stein, J.A., Ostrow, D., Stall, R.D., Plankey, M.W. (2011). The mediating role of pain in substance use and depressive symptoms among Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) participants. *Pain*, Dec;152(12), 2757-64
- Vares, E.A., Salum, G.A., Spanemberg, L., Caldieraro, M.A., Souza, L.H., Borges, R.de P., Fleck, M.P. (2015). Childhood trauma and dimensions of depression: a specific association with the cognitive domain. *Rev Bras Psiquiatr*, Nov 24;38(2), 127-34
- Viola, T.W., Salum, G.A., Kluwe-Schiavon, B., Sanvicente-Vieira, B., Levandowski, M.L., Grassi-Oliveira, R. (2016). The influence of geographical and economic factors in estimates of childhood abuse and neglect using the Childhood Trauma Questionnaire: A worldwide meta-regression analysis. *Child Abuse Negl*, Jan (51), 1-11.
- Womersley, J.S., Seedat, S & Hemmings, S.M.J. (2017). Childhood maltreatment and HIV-associated neurocognitive disorders share similar pathophysiology: a potential sensitisation mechanism? *Metab Brain Dis*, 32(5), 1717-1733.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo foi capaz de demonstrar uma alta prevalência de evento adverso na infância e sintomas de depressão na vida adulta de PVHIV e que estão em acompanhamento em um centro de referência no Centro-Oeste do Brasil. Entre os indivíduos que relatam trauma, o nível leve a moderado foi o relato mais frequente, no entanto, trauma moderado a extremo se caracterizou por grande parcela dos relatos.

Dentre as características clínicas e sociodemográficas, desvantagem social e desemprego estiveram associadas ao grupo que sofreu trauma. Neste contexto, sexo, estado civil, idade, nível de educação e estado de saúde não diferiram entre os grupos.

Trauma relacionou-se a depressão na vida adulta e redução da capacidade cognitiva de controle inibitório, mas não esteve associada a dor crônica ou redução das habilidades em outras categorias de funções cognitivas. Acúmulo de diferentes categorias de maus-tratos também não demonstrou associação a variáveis de interesse.

Destaca-se as associações dos sintomas depressivos a todas as categorias de dor crônica e habilidades cognitivas frontais. Pertencer a classes sociais desfavorecidas, baixo nível de educação, desemprego e gênero feminino estiveram relacionados a sintomas depressivos.

Mais pesquisas são necessárias para compreender os fatores de causalidade no comportamento depressivo, dor e especialmente na redução de habilidades cognitivas em PVHIV. Nesse sentido, investigação sobre a ocorrência de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) complementaria os achados do nosso estudo.

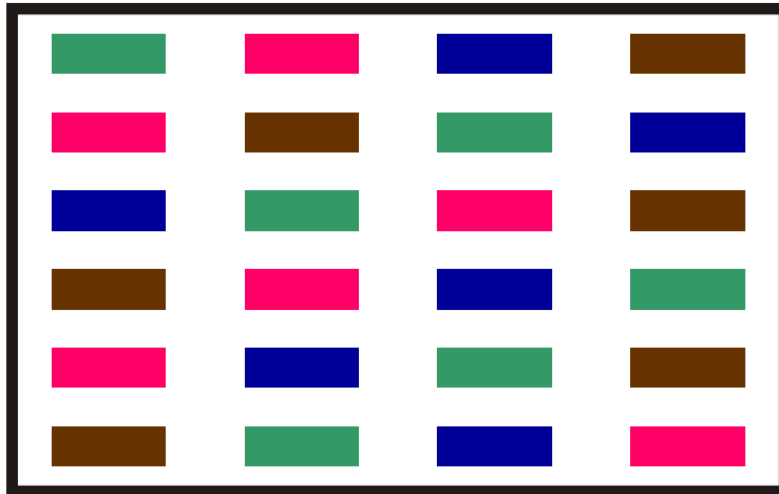
7 ANEXOS

A. BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL

BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL		
PARTICIPANTE:		
AVALIADOR:		
DATA:		
COMPONENTE	OBSERVAÇÕES	PONTUAÇÃO
SIMILARIDADES		
De que maneira eles são parecidos? "Uma banana e uma laranja" "Uma mesa e uma cadeira" "Uma tulipa, uma rosa e uma margarida"		<input type="checkbox"/> 3 corretas <input type="checkbox"/> 2 corretas <input type="checkbox"/> 1 correta <input type="checkbox"/> Nenhuma correta
1. Flúência lexical (flexibilidade mental) Diga quantas palavras você puder começando com a letra 'S'		<input type="checkbox"/> Mais do que nove palavras: 3 <input type="checkbox"/> Seis a nove palavras: 2 <input type="checkbox"/> Três a cinco palavras: 1 <input type="checkbox"/> Menos de três palavras: 0
2. Série motora (programação) "Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo". O examinador realiza a série 'punho-borda-palma'		Não pontua, realiza somente para demonstração.
"Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho".		<input type="checkbox"/> Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3 <input type="checkbox"/> Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2 <input type="checkbox"/> Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1 <input type="checkbox"/> Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0
INSTRUÇÕES CONFLITANTES (SENSIBILIDADE A INTERFERÊNCIA)		
"Bata duas vezes quando eu bater uma vez". Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.		Apenas demonstração, não pontua.
"Bata uma vez quando eu bater duas vezes". Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.		Apenas demonstração, não pontua.
O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-1-1-2.		<input type="checkbox"/> Nenhum erro: 3 <input type="checkbox"/> Um ou dois erros: 2 <input type="checkbox"/> Mais de dois erros: 1 <input type="checkbox"/> Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

VAI-NÃO-VAI (CONTROLE INIBITÓRIO)		
"Bata uma vez quando eu bater uma vez". Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.		Apenas demonstração, não pontua.
"Não bata quando eu bater duas vezes". Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.		Apenas demonstração, não pontua.
O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-1-1-2.		<input type="checkbox"/> Nenhum erro: 3 <input type="checkbox"/> Um ou dois erros: 2 <input type="checkbox"/> Mais de dois erros: 1 <input type="checkbox"/> Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0
6. COMPORTAMENTO DE PREENSAO (AUTONOMIA AMBIENTAL)		
"Não pegue minhas mãos"		<input type="checkbox"/> Paciente não pega as mãos do examinador: 3 <input type="checkbox"/> Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2 <input type="checkbox"/> Paciente pega as mãos sem hesitação: 1 <input type="checkbox"/> Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

ANEXO F. TESTE STROOP



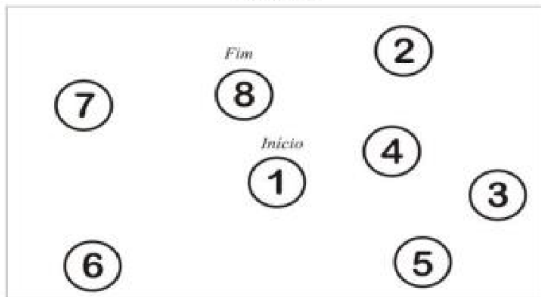
ANEXO C. TESTE DE TRILHAS (parte A)

①
1 - 42

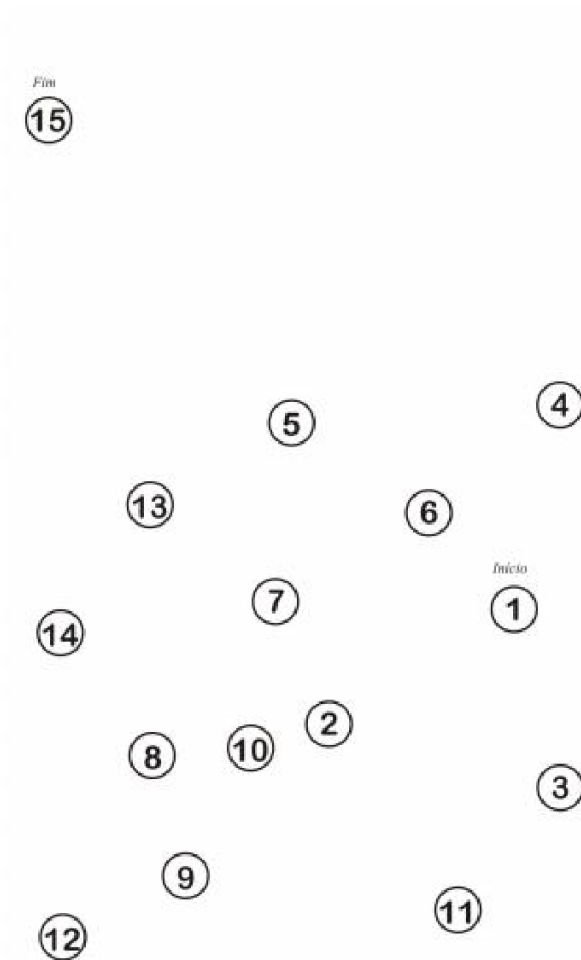
TRAIL MAKING

Part A

AMOSTRA



②
1 - 42



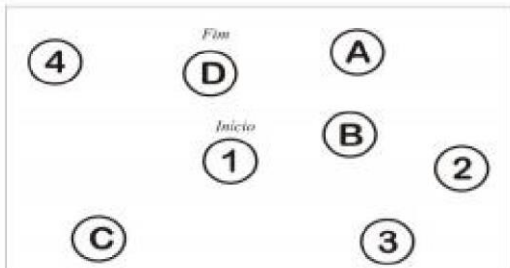
ANEXO C. TESTE DE TRILHAS (parte B)

③
I - 42

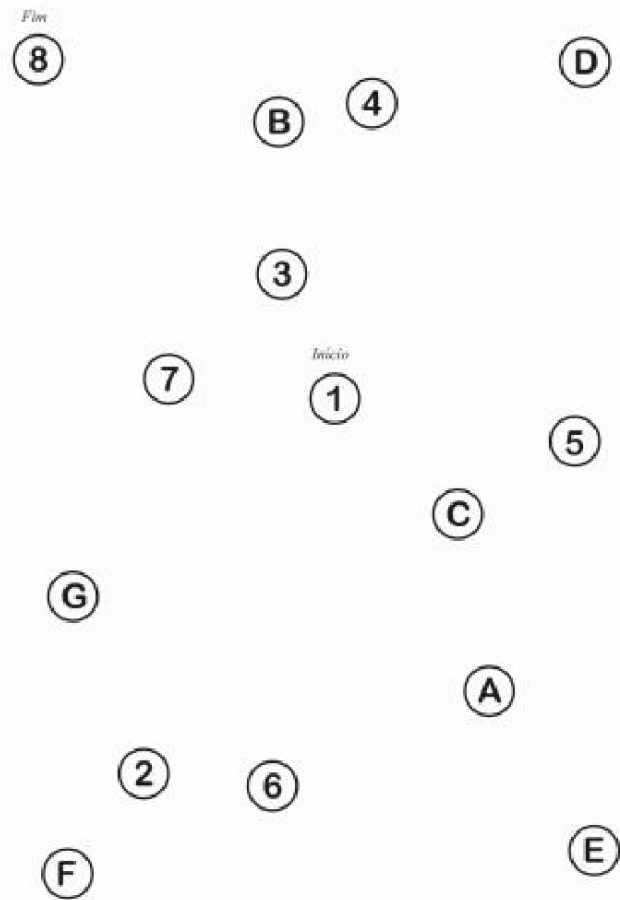
TRAIL MAKING

Part B

AMOSTRA



④
I - 42



7 Que tratamentos ou medicamentos está a fazer para a sua dor?

8 Na última semana, até que ponto é que os tratamentos e os medicamentos aliviaram a sua dor? Por favor, assinale com um círculo a percentagem que melhor demonstra o alívio que sentiu.

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
 Nenhum Alívio
 alívio completo

9 Assinale com um círculo o número que descreve em que medida é que, durante a última semana, a sua dor interferiu com a sua/seu:

A **Actividade geral**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Não Interferiu
 interferiu completamente

B **Disposição**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Não Interferiu
 interferiu completamente

C **Capacidade para andar a pé**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Não Interferiu
 interferiu completamente

D **Trabalho normal (inclui tanto o trabalho doméstico como o trabalho fora de casa)**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Não Interferiu
 interferiu completamente

E **Relações com outras pessoas**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Não Interferiu
 interferiu completamente

F **Sono**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Não Interferiu
 interferiu completamente

G **Prazer de viver**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Não Interferiu
 interferiu completamente

**ANEXO E. CENTER FOR EPIDEMIOLOGIC STUDIES – DEPRESSION SCALE
(CES-D)**

NOME COMPLETO:

PESQUISADOR:

DATA DE APLICAÇÃO:

INSTRUÇÕES: Abaixo há uma lista de sentimentos e comportamentos. Por favor, assinale a frequência com que lhe ocorreram na **última semana**.

Raramente ou nunca (menos que 1 dia)

Poucas vezes (1-2 dias)

Às vezes (3-4 dias)

Quase sempre ou sempre (5-7 dias)

Durante a última semana:	Raramente ou nunca	Poucas vezes	Às vezes	Quase sempre ou sempre
1. Eu me chateei por coisas que normalmente não me chateavam.				
2. Não tive vontade de comer; estava sem apetite.				
3. Sinto que não consegui me livrar da tristeza mesmo com a ajuda da minha família ou dos meus amigos.				
4. Eu me senti tão bem quanto as outras pessoas.				
5. Eu tive problemas para manter a concentração (prestar atenção) no que estava fazendo.				
6. Eu me senti deprimido				
7. Sinto que tudo que eu fiz foi muito custoso.				
8. Eu me senti com esperança em relação ao futuro.				
9. Eu pensei que minha vida tem sido um fracasso.				
10. Eu me senti com medo.				
11. Meu sono esteve agitado.				
12. Eu estive feliz.				
13. Eu conversei menos que o meu normal.				
14. Eu me senti sozinho.				
15. As pessoas não foram amigáveis.				
16. Eu me diverti.				
17. Eu tive crises de choro.				
18. Eu me senti triste.				
19. Eu senti que as pessoas não gostam de mim.				
20. Eu me sinto desanimado.				

**ANEXO F. QUESTIONÁRIO SOBRE TRAUMAS NA INFÂNCIA – CHILDHOOD
TRAUMA QUESTIONNAIRE
(QUESI)**

NOME COMPLETO:

PESQUISADOR:

DATA DE APLICAÇÃO:

INSTRUÇÕES: Abaixo há uma lista de sentimentos e comportamentos. Por favor, assinale a frequência com que lhe ocorreram.

Enquanto eu crescia	Nunca	Poucas vezes	Às vezes	Muitas vezes	Sempre
1. Eu não tive o suficiente para comer.					
2. Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger.					
3. As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo “estúpido (a)”, “preguiçoso (a)” ou “feio (a)”.					
4. Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da família.					
5. Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial ou importante.					
6. Eu tive que usar roupas sujas.					
7. Eu me senti amado (a).					
8. Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.					
9. Eu apanhei tanto de alguém da minha família que eu tive de ir ao hospital ou consultar um médico.					
10. Não houve nada que eu quisesse mudar na minha família.					
11. Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.					
12. Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que machucaram.					
13. As pessoas da minha família cuidavam umas das outras.					
14. Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.					
15. Eu acredito que fui maltratado (a) fisicamente.					
16. Eu tive uma ótima infância.					
17. Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.					
18. Eu senti que alguém da minha família me odiava.					
19. As pessoas da minha família se sentiam unidas.					
20. Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.					

21. Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual.					
22. Eu tive a melhor família do mundo.					
23. Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo.					
24. Alguém me molestou.					
25. Eu acredito que fui maltratado (a) emocionalmente.					
26. Houve alguém para me levar ao médico quando precisei.					
27. Eu acredito que fui abusado (a) sexualmente.					
28. Minha família foi uma fonte de força e apoio.					

PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



UFGD - UNIVERSIDADE
FEDERAL DA GRANDE
DOURADOS / UFGD-MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre trauma na infância e sintomas de depressão, dor e disfunção executiva em PVHIV-estudo transversal em amostra de um centro de referência no Interior do Brasil

Pesquisador: Cyntha Letícia Batistetti

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 73009317.2.0000.5160

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.362.750

Apresentação do Projeto:

Nesta pesquisa, investiga-se a relação entre infecção por vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e o surgimento de doenças neuropsiquiátricas como ansiedade, dor, depressão e déficits cognitivos. O objetivo é compreender as relações de causalidade e agravamento entre a severidade destes sintomas característicos da infecção pelo HIV e a ocorrência de trauma na infância, de modo a contribuir para uma melhor abordagem clínica e manejo destas comorbidades no adulto infectado com o vírus HIV. Amostras de sangue serão coletadas em associação ao SAE/Dourados para quantificação de linfócitos CD4+ e carga viral. Serão aplicados também questionários visando a coletar dados sociodemográficos e informações sobre trauma na infância (Versão curta do questionário de trauma na infância), depressão (CES-D), dor crônica (Inventário resumido de dor), transtornos neurocognitivos associados ao HIV (Teste de triplas A e B, Stroop Test, Bateria de avaliação Frontal), excluindo-se do estudo participantes que tenham diagnóstico de demência, esquizofrenia, desordem bipolar ou outra psicose. Considera-se que todos os questionários são válidos para a população brasileira e aplicáveis em indivíduos com HIV/AIDS, gerando pontuações que nos permitem tratar estes dados no programa estatístico SAS versão 9.1.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Endereço: Rua Melvin Jones, 940

Bairro: Jardim América

UF: MS

Município: DOURADOS

Telefone: (67)3410-3853

CEP: 79.803-010

E-mail: cep@ufgd.edu.br



UFGD - UNIVERSIDADE
FEDERAL DA GRANDE
DOURADOS / UFGD-MS



Continuação do Parecer: 2.262.750

Determinar a correlação entre dados sociodemográficos e trauma na infância por um lado e a depressão, dor e os transtornos neurocognitivos associados ao HIV em indivíduos em tratamento com TARV.

Objetivos específicos

1. Descrever as características demográficas, epidemiológicas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de Infecção pelo HIV, atendidos no SAE de Dourados.
2. Estimar a prevalência de depressão, trauma na infância, dor e de transtornos neurocognitivos nesta população.
3. Identificar os fatores epidemiológicos, clínicos e de carga viral associados à depressão e aos transtornos neurocognitivos nesta população.
4. Testar a associação da severidade dos traumas na infância com severidade dos sintomas de depressão no adulto.
5. Testar a associação da severidade dos traumas na infância com severidade dos sintomas de dor no adulto.
6. Testar a associação da severidade dos traumas na infância com severidade dos sintomas de disfunção executiva no adulto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora descreve os riscos inerentes da pesquisa como solicitado no parecer no. 2.287.200.

Entre os BENEFÍCIOS da pesquisa, estão previstos:

- 1) contribuir para a melhor compreensão do sofrimento vivenciado pelas pessoas infectadas com o vírus HIV/AIDS;
- 2) sugerir medidas preventivas e orientações mais efetivas numa estratégia de atenção básica à saúde física, mental e social;
- 3) permitir que o contato com um profissional de saúde capaz de orientar o participante da pesquisa a buscar ajuda especializada e esclarecer dúvidas utilizando dos Guidelines publicados recentemente na literatura, partindo da vantagem do anonimato prevista no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, como um elo importante entre a pesquisa científica e a população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está escrito em linguagem clara, correta e acessível, contendo todos os itens necessários para uma adequada compreensão dos fundamentos, objetivos e procedimentos metodológicos da

Endereço: Rua Melvin Jones, 940

Bairro: Jardim América

CEP: 79.803-010

UF: MS

Município: DOURADOS

Telefone: (67)3410-2853

E-mail: cep@ufgd.edu.br



UFGD - UNIVERSIDADE
FEDERAL DA GRANDE
DOURADOS / UFGD-MS



Continuação do Parecer: 2.287.200

pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatórios estão em conformidade com a a resolução CNS no. 466/12.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conclui-se pela **APROVAÇÃO** do referido protocolo de pesquisa em virtude da pesquisadora atender as recomendações do parecer no. 2.287.200 deste CEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_F ROJETO_960027.pdf	18/10/2017 20:50:02		Aceito
Outros	Formularioderespostaaoparecer.pdf	18/10/2017 20:49:21	Cynthia Leticia Batistetti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	NOVASUBMISSAOPENDENCIAS.pdf	18/10/2017 20:47:15	Cynthia Leticia Batistetti	Aceito
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TGLEH/CYNTIAPENDENCIAS.pdf	18/10/2017 20:46:23	Cynthia Leticia Batistetti	Aceito
Declaração de Pesquisadores	scan.pdf	08/08/2017 11:45:43	Cynthia Leticia Batistetti	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaraçãodecompromissoplataforma1. pdf	02/08/2017 18:58:28	Cynthia Leticia Batistetti	Aceito
Outros	documento.pdf	02/08/2017 18:51:52	Cynthia Leticia Batistetti	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DemonstrativodaInfraestrutura.pdf	02/08/2017 18:50:01	Cynthia Leticia Batistetti	Aceito
Outros	84PARECERCONSELHODIRETORFCB .pdf	02/08/2017 18:49:06	Cynthia Leticia Batistetti	Aceito
Orçamento	ORÇAMENTO2017.pdf	02/08/2017 18:47:07	Cynthia Leticia Batistetti	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA2017.pdf	02/08/2017 18:41:13	Cynthia Leticia Batistetti	Aceito

Endereço: Rua Melvin Jones, 540

Bairro: Jardim América

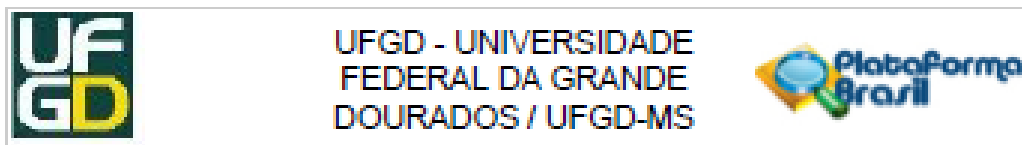
CEP: 79.603-010

UF: MS

Município: DOURADOS

Telefone: (67)3410-2853

E-mail: cep@ufgd.edu.br



Continuação do Parecer: 2.362.750

Folha de Rosto	Folhadepostassinadaecarimbada.pdf	02/08/2017 18:35:06	Cynthia Letícia Batistelli	Aceito
----------------	-----------------------------------	------------------------	-------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

DOURADOS, 01 de Novembro de 2017

Assinado por:
Leonardo Ribeiro Martins
(Coordenador)

Endereço: Rua Melvin Jones, 540	CEP: 79.803-010
Bairro: Jardim América	
UF: MS	Município: DOURADOS
Telefone: (67)3410-2853	E-mail: cep@ufgd.edu.br