



Universidade Federal Da Bahia (UFBA)

Instituto de Psicologia (IPS)

Programa De Pós-Graduação Em Psicologia (PPGPSI)



Aspectos neuropsicológicos e clínicos de indivíduos com Hepatite Viral C Crônica no
tratamento com Antivirais de Ação Direta

Cassio dos Santos Lima

Salvador

2022

Cassio dos Santos Lima

Aspectos neuropsicológicos e clínicos de indivíduos com Hepatite Viral C Crônica no
tratamento com Antivirais de Ação Direta

Tese elaborada como requisito parcial para a obtenção do título
de Doutor em Psicologia pelo Programa de Pós-Graduação em
Psicologia da Universidade Federal da Bahia.

Área de concentração: Psicologia do Desenvolvimento Humano.

Orientador: Prof. Dr. José Neander Silva Abreu

Coorientador: Prof. Dr. Lucas de Castro Quarantini

Salvador

2022

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA), com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

L732 Lima, Cassio dos Santos
Aspectos neuropsicológicos e clínicos de indivíduos com Hepatite Viral C Crônica no tratamento com Antivirais de Ação Direta / Cassio dos Santos Lima. – 2022.
72 f.

Orientador: Prof. Dr. José Neander Silva Abreu
Coorientador: Prof. Dr. Lucas de Castro Quarantini
Tese (doutorado) - Universidade Federal da Bahia. Instituto de Psicologia, Salvador, 2022.

1. Neuropsicologia - Avaliação. 2. Funções executivas (Neuropsicologia). 3. Atenção. 4. Agentes antivirais. I. Abreu, José Neander Silva. II. Quarantini, Lucas de Castro. III. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Psicologia. IV. Título.

CDD: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA
Instituto de Psicologia - IPS
Programa de Pós-Graduação em Psicologia - PPGPSI
MESTRADO ACADEMICO E DOUTORADO



TERMO DE APROVAÇÃO

ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS DE INDIVÍDUOS COM HEPATITE VIRAL C CRÔNICA NO TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA

Cássio dos Santos Lima

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. José Neander Silva Abreu (Orientador)
Universidade Federal da Bahia - UFBA

Prof.^a Dr.^a Fernanda Santana Correia Melo
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP

Prof. Dr. Gustavo Marcelino Siquara
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP

Prof.^a Dr.^a Natália Becker
Universidade Presbiteriana Mackenzie - UPM

Prof.^a Dr.^a Thatiana Helena de Lima
Universidade Federal da Bahia - UFBA

Salvador, 25 de março de 2022.

Dou fé.

Profa. Dra. Thatiana Helena de Lima

*Fé e esperança para acreditar que é possível realizar os sonhos em realidades
e que a desigualdade não nos impedirá de seguir.*

Agradecimentos

Agradeço por ter tido saúde em meio ao caos que foram os dois últimos anos no contexto de pandemia. Foram momentos de tristeza e lamentação, de agonia e sofrimento. Muitas perdas, muitos cortes, muita tristeza, mas consegui concluir mais uma etapa da vida e agradeço por isso.

Agradeço aos meus pais, que sempre foram por mim, para mim e para além de mim. Agradeço à minha irmã por ser o alicerce mais forte e pleno ao longo de toda uma vida! Agradeço aos meus amigos, amigas e à minha família que entenderam as minhas ausências e respeitaram as minhas escolhas, que nutriram os meus sonhos e que celebraram as minhas vitórias.

Agradeço a Neander, meu orientador, que ao longo dos últimos 11 anos me deu inúmeras oportunidades de crescimento e desenvolvimento. Agradeço pelos ensinamentos, parceria e pela amizade! Agradeço a Lucas, meu co-orientador, que me apresentou um universo de possibilidades acadêmicas que eu nem imaginava que seriam possíveis para mim. Obrigado pelo cuidado, respeito e boa fé!

Celebro o Laboratório de Pesquisa em Neuropsicologia Clínica e Cognitiva (NEUROCLIC), que ao longo dos últimos dez anos, foi minha casa, meu lar, minha fuga e meu lugar de encontro. Agradeço aos frutos desse tempo - relações honestas e felizes, que nutridas com admiração e carinho, melhoraram-me ao longo do tempo. Em especial, a Renata, Carol e Cíntia, minhas companheiras de jornada; a Gustavo e Chrissie, meus grandes incentivadores e a Bianca, Breno, Ricardo, que se tornaram amigos ao longo do percurso!

Agradeço ao Laboratório de Psicofarmacologia (LANP), que me proporcionou novas direções e parcerias e que me faz sentir parte de algo maior! Fernanda e Freitas, agradeço por tê-los conhecido e construído uma relação de alegrias e de troca.

Agradeço a UFBA, por tudo o que é e pelo que foi em minha vida até aqui. Quinze anos depois do meu contato inicial com o ambiente universitário, agradeço por absolutamente tudo que vivi dentro dos limites ‘intra’ e extramuros da universidade. A universidade pública, gratuita e de qualidade transformaram a minha vida e a vida de muitas pessoas que estão na minha vida. Agradeço aos muitos que lutaram para que a UFBA seguisse nos moldes da educação superior com garantia de direitos, com respeito e com inclusão. Agradeço ao sistema de cotas para estudantes de escolas públicas e raciais e àqueles que fizeram disso algo real. Lutarei para que isso siga sendo real e possível para muitos depois de mim.

Agradeço ao pessoal da Superintendência de Avaliação e Desenvolvimento Institucional (SUPAD), que me acolheu e incluiu ao longo dos últimos dez anos numa rotina e dinâmica que me fez sentir pertencido e que foi protetiva para minha saúde física e mental. Tina, Vanessa, Robson, Paulo, Suely, Ivana e aos demais da SUPAD, obrigado por me incluírem na loucura que é viver e trabalhar na universidade pública.

Agradeço ao PPGPSI por ter sido uma escola e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia pela oportunidade de concretizar o plano que existia desde os 18 anos na minha mente. Agradeço a todos os meus professores, de todos os espaços onde passei, que me nutriram com conhecimento, que fomentaram a criatividade e que me deram inúmeras possibilidades de crescer e de me melhorar ao longo do percurso acadêmico.

Com orgulho e muita alegria eu concluí um sonho. Nada disso teria sido possível sem determinação e sem as muitas mãos e pés que estavam através de mim, por isso, sou grato.

Cassio

Resumo

O presente trabalho teve por objetivo avaliar e discutir as características neuropsicológicas de indivíduos com hepatite viral C crônica, considerando o funcionamento cognitivo per si e no curso do tratamento com antivirais de ação direta (DAAs). Este manuscrito apresenta dois artigos, sendo o primeiro uma revisão sistemática da literatura, a qual descreve os principais desfechos neuropsicológicos de indivíduos tratados com DAAs, a partir de artigos publicados em periódicos indexados nas principais bases de dados, conforme os critérios de inclusão e exclusão adotados. Os resultados indicaram heterogeneidade metodológica quanto aos testes neuropsicológicos utilizados, domínio cognitivos avaliados e características amostrais. A maior parte dos estudos mostra melhora cognitiva após o tratamento com DAAs. Em geral, os indivíduos HCV mono e coinfetados, tiveram um incremento na velocidade de processamento, fluência verbal e memória episódica verbal/visual. O segundo artigo apresenta resultados comparativos de um estudo desenvolvido durante o doutorado com pacientes que foram avaliados antes e depois do tratamento com DAAs para funções neuropsicológicas, qualidade de vida e humor deprimido. Os resultados indicam melhora nos escores de atenção visual, a partir de medidas de tempo de reação e de qualidade de vida. No que diz respeito ao humor, embora os pacientes não tenham apresentado alterações na linha de base, houve melhora do escore total. Pacientes com HCV tem perfil neuropsicológico diverso e a infecção crônica pode ocasionar prejuízos cognitivos, mesmo em indivíduos assintomáticos. Faz-se necessário investigar de forma aprofundada os mecanismos cognitivos associados à infecção e ao novo tratamento com DAAs, de modo a compreender a extensão dos prejuízos e proporcionar intervenções mais específicas e claras no curso da doença.

Palavras-chave: HCV, Neuropsicologia; Avaliação neuropsicológica; Funções Executivas; Atenção; Antivirais de ação direta.

Abstract

The present study aimed to evaluate and discuss the neuropsychological characteristics of individuals with chronic viral hepatitis C, considering cognitive functioning per se and during treatment with direct-acting antivirals (DAAs). This manuscript presents two articles, the first being a systematic literature review, which describe the main neuropsychological outcomes of individuals treated with DAAs, based on articles published in journals indexed in the main databases, according to the adopted inclusion and exclusion criteria. The results indicate methodological heterogeneity regarding the neuropsychological tests used, cognitive domains evaluated and sample characteristics. Most studies indicate cognitive improvement after treatment with DAAs. In general, HCV mono- and co-infected individuals improved processing speed, verbal fluency, and verbal/visual episodic memory. The second article presents comparative results of patients who were evaluated before and after treatment with DAAs for neuropsychological functions, quality of life and depressed mood. The results indicate improvement in visual attention scores, based on reaction time and quality of life measures. Regarding mood, although the patients did not show changes at baseline, there was an improvement in the total score. Patients with HCV have a diverse neuropsychological profile and chronic infection can cause cognitive impairment, even in asymptomatic individuals. It is necessary to investigate in depth the cognitive mechanisms associated with the infection and the new treatment with DAAs, to understand the extent of the damage and provide more specific and clear interventions in the course of the disease.

Keywords: HCV, Neuropsychology; Neuropsychological assessment; Executive Functions; Attention; Direct acting antivirals.

Lista de Abreviaturas e Siglas

Vírus da hepatite C	HCV
Encefalopatia Hepática	EH
Antivirais de Ação Direta ou Direct-acting antiviral agents	DAAs
Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses	PRISMA
Cochrane Database of Systematic Reviews and International Prospective Register of Systematic Reviews	PROSPERO
Sistema Nervoso Central ou Central Nervous System	CNS
Encefalopatia Hepática Mínima	EHM
Study Short-Form 36	SF-36
Montreal Cognitive Assessment test	MoCA
Interferon-alfa	IFN-A
Resposta Viroológica Sustentada ou Sustained Virological Response	SVR
Organização Mundial da Saúde	OMS
Chronic hepatitis C	CHC
Interferon based-treatment	IFN
Health-related Quality of Life	HRQoL
Human Immunodeficiency virus	HIV
Medical Subject Headings Terms	MeSH
The Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale	NOS
Joanna Briggs Institute	JBI
Brief Visuospatial Memory Test - Revised	BVMT-R
Mini-Mental State Examination	MMSE
Psychometric Hepatic Encephalopathy Score	PHES
Critical flicker frequency	CFF

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia	FAPESB
Hepatitis B Virus	HBV
Human T Lymphotropic Virus	HTLV
Wechsler Abbreviated Intelligence Scale	WASI
Five Digit Test	FDT
Hit Reaction Time	HRT
Standard Deviation HRT	HRT SD
Inter-Stimulus Interval	ISI
Montgomery-Asberg Depression Rating Scale	MADRS
Global Clinical Impression	CGI
36-Item Short Form Health Survey questionnaire version 2	SF36v2
Physical Functioning	PF
Role Physical	RP
Role Physical	RP
Bodily Pain	BP
General Health	GH
Vitality	VT
Social Functioning	SF
Role Emotional	RE
Mental Health	MH
Physical Component Summary	PCS
Mental Health Component Summary	MCS

Sumário

Apresentação	13
Introdução	14
Hepatite Viral C Crônica	15
Funcionamento neuropsicológico de indivíduos com HCV	17
Funções executivas em indivíduos com HCV	20
Funções Executivas e HCV: um elo para investigação? Erro! Indicador não definido.	
Alterações neuropsiquiátricas relacionadas à infecção por HCV	27
Alterações neuropsicológicas relacionados aos tratamentos para o HCV	30
Delimitação do objeto de estudo	35
Justificativa	35
Problema de pesquisa	Erro! Indicador não definido.
Hipóteses	36
Objetivos	35
Objetivo geral	35
Objetivos específicos	35
Resultados	376
Neuropsychological effects of direct-acting antiviral treatment for Hepatitis C virus subjects: A systematic review	376
Neuropsychological functioning, health-related quality of life and depressive symptoms of HCV-monoinfected subjects in Direct-Action Antiviral treatment	38
Discussão geral	41
Conclusões	46
Conclusão final	48
Referências	49
Anexos	644
Apêndice	72

Apresentação

A hepatite C é uma doença ocasionada pela infecção do vírus da hepatite C (HCV), que pode manifestar-se de forma aguda ou crônica. No Brasil, estima-se cerca de 700 mil pessoas sororreagentes para o HCV, na faixa etária de 15 a 69 anos, até o ano de 2016. Mediante o padrão silencioso de desenvolvimento da doença, a qual só é identificada em casos graves ou por meio de exames laboratoriais, identificar a presença do vírus na população nacional tem sido alvo das políticas de saúde pública para doenças infecciosas.

Além das manifestações hepáticas, o HCV pode ocasionar alterações no sistema nervoso, com efeito no funcionamento cognitivo e na saúde mental. Inicialmente compreendidas em condições de maior agravo, como na encefalopatia hepática (EH), as alterações neuropsicológicas passaram a ser verificadas em quadros clínicos de indivíduos assintomáticos, assim como no contexto de tratamentos com antivirais.

O presente manuscrito tem por objetivo investigar o funcionamento neuropsicológico de indivíduos com HCV, no contexto do tratamento com DAAs - uma nova classe de medicações direcionada ao tratamento da Hepatite C Viral Crônica. Este texto propõe-se a apresentar e discutir as características neuropsicológicas dos pacientes com HCV, à luz da Neuropsicologia, que é uma ciência interdisciplinar que estuda a relação entre o funcionamento cerebral, cognição e comportamento. Mais especificamente, a tese busca apresentar evidências da literatura sobre os efeitos do tratamento com DAAs no funcionamento neuropsicológico de indivíduos com HCV e verificar os efeitos neuropsicológicos do tratamento com DAAs na cognição, humor e qualidade de vida de pacientes com HCV.

A tese está disposta em formato de artigos científicos, escritos em língua inglesa, um submetido e outro publicado em periódicos científicos internacionais. Serão apresentados dois artigos com objetivos específicos, estes relacionados ao funcionamento neuropsicológico de pacientes com HCV, a partir de aspectos teóricos e empíricos.

O primeiro artigo é uma revisão sistemática da literatura que apresenta e discute os desfechos neuropsicológicos de indivíduos com HCV tratados com DAAs. Este manuscrito apresenta os principais achados relacionados à cognição e o tratamento com os antivirais de ação direta, assumindo critérios de inclusão e exclusão delimitados, sobretudo ao que se refere à testagem neuropsicológica. A revisão sistemática foi desenvolvida a partir do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Moher et al., 2015), e o estudo foi previamente registrado no *Cochrane Database of Systematic Reviews and International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO).

O segundo artigo compara o desempenho neuropsicológico de indivíduos HCV monoinfectados, antes e depois do tratamento com DAAs, coletados em contexto ambulatorial. Foram avaliadas funções cognitivas com testes neuropsicológicos padronizados, que permitiram a inferência comparativa pré e pós-tratamento. Além dos escores dos dados neuropsicológicos, são apresentadas informações referentes ao humor e à qualidade de vida, considerando-os como desfechos secundários relevantes ao tratamento com DAAs.

As informações sobre as características neuropsicológicas estão apresentadas ao longo do manuscrito, tendo em vista elucidar a importância de estudar o funcionamento neuropsicológico no curso da hepatite C e de tratamentos antivirais. O estudo buscou compreender os principais mecanismos neuropsicológicos associados à infecção pelo vírus C da hepatite, e, além disso, os principais desfechos relacionados ao tratamento com os antivirais de ação direta.

Introdução

Hepatite Viral C Crônica

A hepatite C viral crônica é uma das hepatites virais, doença que ficou amplamente conhecida por afetar o fígado de forma silenciosa, com detecção possível somente mediante a investigação clínica, com exames laboratoriais. As principais formas de transmissão do HCV são por transfusão sanguínea; compartilhamento de perfuro cortantes - seringas, agulhas, alicates de unha, lâminas de barbear e para depilar, dentre outros; passagem do vírus da genitora para o feto, durante a gestação e através de sexo sem preservativo com uma pessoa infectada. A identificação do HCV é recente, datada do final da década de 1980 (Brasil, 2019), portanto, a varredura de indivíduos que receberam transfusão sanguínea e/ou que compartilhavam perfurocortantes antes desse período merece atenção.

A infecção pelo HCV é a causa mais frequente de doença hepática em vários países (Barbosa, 2015), e estima-se que entre 50 e 70% de pacientes com HCV, desenvolvam cirrose (Tan & Lok, 2007). A infecção pelo HCV é um grande problema de saúde pública com prevalência mundial e estima-se que 700.000 pessoas no Brasil estejam vivendo com hepatite C (da Fonseca et al. 2019).

O HCV é constituído por uma única molécula de RNA ácido ribonucleico e pode ser classificado em seis principais genótipos, sendo as cepas dentro de cada genótipo indicadas pelas letras de a até f (Brasil, 2019). Referente aos genótipos principais, foram identificados 7 tipos, com 67 subtipos, heterogeneidade esta que traz grandes desafios para o diagnóstico, à compreensão da doença e para o tratamento (Smith et al., 2014).

A partir da infecção pelo HCV, pode-se desenvolver a condição aguda da doença, quando há resultado negativo a priori, com posterior resultado positivo no intervalo de 90 dias, assim como a sua condição crônica, quando realizado teste sorológico a fim de detectar a

presença do vírus no intervalo maior de seis meses (Brasil, 2019). Neste último caso, o vírus pode afetar o fígado de forma a ocasionar fibrose, que indica o estágio da doença.

O fígado é uma glândula anexa ao trato gastrointestinal constituído histologicamente por um parênquima e por um estroma. O parênquima é organizado em placas de hepatócitos, células produtoras da Bile, enquanto o estroma é constituído por uma cápsula conjuntiva espessa, a Cápsula de Glisson, além de delgadas paredes de tecido conjuntivo situadas entre os lóbulos, onde se localizam vasos sanguíneos e ductos biliares entre uma matriz extracelular rica em fibras colágenas. No fígado doente, a fibrose é caracterizada por aumento na espessura das paredes conjuntivas, decorrente de resposta inflamatória, que pode evoluir para cirrose (Pawlina, 2021). A formação excessiva de tecido fibroso no fígado é geralmente identificada mediante a realização de *fibroscan* ou por meio da biópsia, e o seu nível vai de F0 a F4, sendo o último de maior gravidade.

Os estudos sobre o HCV por muito tempo foram concentrados em entender a história natural da doença, considerando uma estimativa de início da infecção, sintomas principais, cofatores de infecção, dentre outras manifestações metabólicas associadas à infecção viral (Ascione, Tartaglione e Costanzo, 2007). Nesse sentido, em função da descoberta recente, os esforços direcionaram-se ao registro e publicitação de evidências sobre os fatores de risco e o monitoramento de sintomas. Os pacientes passaram a ser identificados somente após a realização dos exames ou em condições crônicas, com lesão hepática significativa, e conseqüentemente outros desfechos, como os relacionados ao funcionamento cerebral passaram a figurar enquanto interesse majoritariamente para pacientes em nível de doença hepática em estágio avançado (Weissenborn et al., 2001).

Além do tropismo para o fígado, o HCV tem tropismo para o Sistema Nervoso Central (CNS) (de Almeida et al., 2018). Nesse contexto, os efeitos adversos no sistema nervoso estariam relacionadas às citocinas inflamatórias circulantes e às quimiocinas que chegam ao

cérebro (Monaco et al., 2012), este que apresentaria uma resposta inflamatória, com efeito no funcionamento neurológico e neuropsicológico (Senzolo et al., 2011). A seguir, será discutida a pertinência e permeabilidade da Neuropsicologia nos estudos sobre a hepatite C, considerando o uso de medidas de avaliação neuropsicológica, que permitem inferir sobre os efeitos do HCV no comportamento humano.

Funcionamento neuropsicológico de indivíduos com HCV

Na conferência anual da Academia Nacional de Neuropsicologia, Perry (2009), destacou os avanços da Neuropsicologia, além dos estudos de neurociência básica, com populações não tradicionais à época, como os pacientes com doenças não cerebrais. Com ênfase à interface entre a Neuropsicologia e outras áreas do conhecimento e a sua aplicação translacional, assim como à avaliação neuropsicológica, o autor sugere que a ciência neuropsicológica dá condição de discutir de forma eficaz os impactos tácitos de uma série de condições que afetam o funcionamento cerebral.

Em geral, a Neuropsicologia se tornou conhecida por estudar casos clínicos onde há algum nível de alteração cognitiva a partir de alterações macro estruturais do cérebro, com impacto à funcionalidade, como nos casos de Phineas Gage (Macmillan, 2000) ou Henry Molaison (Eichenbaum, 2013), que revolucionaram a forma de entender o cérebro e o funcionamento cognitivo no século XX. Perry (2009), destaca que as populações não tradicionais, enquanto alvos terapêuticos de saúde, passam a figurar o interesse da ciência neuropsicológica, contexto esse que proporciona discussões abrangentes e que faz com que os neuropsicólogos se questionem e dediquem-se a ir além dos números, a fim de contribuir efetivamente na interpretação do fenômeno que atinge o CNS e a cognição, em geral.

Atualmente, os estudos em Neuropsicologia utilizam modelos teóricos de cognição, geralmente construídos pelos experimentos da Psicologia Cognitiva, e tem na avaliação neuropsicológica - processo sistemático de investigação das funções cognitivas a partir do

comportamento, a possibilidade de inferir o funcionamento cognitivo em diversas condições que podem causar algum tipo de disfunção no curso do neurodesenvolvimento (Mader-Joaquim, 2018). A avaliação neuropsicológica incorpora o exame de diversas funções neuropsicológicas, seja no contexto clínico ou de pesquisa. Geralmente associada ao padrão disfuncional predisponente, o objetivo da avaliação neuropsicológica é compreender o funcionamento cognitivo, tendo em vista processos de intervenção (Mansur-Alves, 2018), assim como a prevenção de acometimentos mais graves, que outrora passavam pelo desconhecimento das ciências cognitivas, seja relacionada à educação ou à saúde. A neuropsicologia, nesse contexto, estaria além de características psicométricas e um volume de dados estatísticos.

A partir de uma perspectiva neuropsicológica, com metodologias variadas, tendo em vista a pluralidade de medidas e de paradigmas de avaliação, torna-se possível verificar o funcionamento do cérebro (Perry, 2009). A partir de uma aplicação prática da neurociência clínica, que vai desde a identificação fenotípica até a percepção de endofenótipo, considerando o funcionamento cognitivo, a Neuropsicologia passa a contribuir para o entendimento sobre o efeito de fatores intervenientes, como agentes virais, assim como sobre o impacto de tratamentos variados para dirimir o efeito de tais condições clínicas.

Assumindo o tropismo do HCV para o CNS, torna-se discutível a ideia de que uma parcela significativa dos pacientes com a forma crônica da hepatite C pode apresentar dificuldades cognitivas que podem interferir nas atividades de vida diária e na qualidade de vida (Hilsabeck et al., 2003). O comprometimento cognitivo estaria presente na rota de infecção pelo HCV (Amirsardari et al., 2019; Iriana et al., 2017; Yarlot, Heald e Forton, 2017), e a disfunção cognitiva mais mencionada está relacionada às funções executivas, atenção e memória. No momento inicial, as evidências indicaram efeitos deletérios da infecção pelo HCV sobre a cognição, sobretudo para os casos de encefalopatia hepática, uma síndrome multifatorial que

ocorre na presença de disfunção hepática, que engloba manifestações neuropsiquiátricas e neuropsicológicas, como a diminuição da função intelectual, perda do nível de consciência, distúrbios do comportamento e debilidade neuromuscular (Christo, Geo & Neves, 2014). Posteriormente, torna-se recorrente o volume de informações sobre alterações cognitivas em pacientes com encefalopatia hepática mínima (EHM) e no curso regular da infecção. Têm-se identificado que alterações neuropsicológicas podem ser verificadas em sujeitos infectados com o vírus C da hepatite, em condições da ausência de disfunção hepática (Forton, Taylor-Robinson & Thomas, 2002).

O cérebro dos pacientes infectados pela doença apresenta menor densidade à ressonância magnética por espectroscopia (Bladowska et al., 2013) e têm-se discutido que as alterações ao nível de CNS sejam decorrentes da passagem do HCV pela barreira hematoencefálica, considerando principalmente o cérebro, cerebelo, gânglios da base e substância branca (Forton, Taylor-Robinson & Thomas, 2002; Laskus et al., 2005). Hilsabeck, Perry & Hassanein (2002) avaliaram o funcionamento cognitivo em pacientes com HCV sem disfunção hepática e encontraram uma tendência à diminuição no desempenho da atenção, flexibilidade cognitiva e velocidade motora. A hipótese levantada pelos autores é de que as disfunções cognitivas estejam associadas em função do tropismo do vírus C para o CNS.

Em se tratando dos efeitos do HCV no funcionamento cognitivo, uma série de funções têm sido investigadas, dentre elas as funções executivas. Esse conjunto de processos cognitivos que se processam ao nível frontal do SNC, tem ganhado destaque dada a influência nos comportamentos complexos que o ser humano expressa na sua inserção funcional. A seguir, será discutida a abrangência da investigação sobre as funções executivas para indivíduos com HCV e os principais desfechos apresentados nas últimas décadas.

Funções executivas em indivíduos com HCV

Dentre as dimensões neuropsicológicas frequentemente avaliadas em pacientes com HCV estão as funções executivas - conjunto de processos cognitivos e metacognitivos, geralmente recrutados quando é necessária a concentração, planejamento, sequenciamento de ações e tomada de decisão (Godoy et al., 2010). Funções Executivas estão altamente relacionadas à eficiência cognitiva e à capacidade de adaptação, considerando demandas cognitivas ou funcionais, tendo em vista atividades da vida prática na rotina diária (Peixoto et al., 2008).

O conceito de funções executivas tem se desenvolvido ao longo dos últimos anos e existe uma pluralidade no que se refere à sua definição. Trata-se de um conjunto de funções mentais de nível superior que, a depender do período do desenvolvimento e do contexto de investigação, podem assumir pressupostos teóricos distinguíveis entre si, embora se refiram ao mesmo padrão do funcionamento cognitivo.

Historicamente, o conceito de funções executivas ficou associado ao caso de Phineas Gage, o qual foi vítima de um acidente em 1848, nos Estados Unidos. Na ocasião, durante o trabalho em uma estrada de ferro, uma barra de metal atravessou o seu crânio, sobretudo na região posterior da cabeça. Depois de alguns meses da recuperação de Phineas Gage, foram observadas alterações significativas a nível cognitivo e comportamental. No lugar de um homem tranquilo e paciente, foi percebido um padrão conflituoso e desorganizado, assim como desleixado, com perda da capacidade de julgamento e com comportamento perseverativo (Maranhão-Filho, 2014; Malloy-Diniz et al., 2014).

Com o passar do tempo, o comportamento de Phineas Gage passou a ser associado à lesão na região frontal do cérebro, sobretudo à área pré-frontal, que seria relacionada aos comportamentos complexos da espécie humana, como adiamento de gratificação, automonitoramento cognitivo, manipulação de informações mentais, sustentação atencional e

tomada de decisões. Lesões em áreas pré-frontais passaram a ser então relacionadas à impulsividade, desinibição, problemas com planejamento, perda da iniciativa, espontaneidade, dentre outros (Malloy-Diniz et al., 2014).

Uma série de modelos teóricos foram desenvolvidos para explicar o funcionamento dos processos cognitivos e metacognitivos ao nível mais desenvolvido do cérebro humano. A maior parte dos modelos, a priori, partiram de uma perspectiva cognitivista, em função do desenvolvimento da Psicologia Cognitiva, com referência à metáfora do cérebro como um computador e dois modelos principais foram desenvolvidos no final do século XX (Eysenck & Keane, 2017).

Norman e Shallice (1986), apresentaram a ideia do Sistema Atencional Supervisor (SAS), como um sistema que dá ênfase à resolução de problemas, manipulação de informações e reformulação do problema, para um desempenho efetivo. Segundo os autores, o SAS envolve a percepção sensorial dos estímulos, com acionamento de uma base de dados para direcionamento do comportamento à ação. Baddeley e Hitch (1974), apresentaram o modelo de memória operacional, o qual foi aprimorado por Baddeley (2000). Esse conceito, no contexto da discussão sobre disfunção executiva, que envolveria dificuldades de execução de atividades do cotidiano, trás à tona o modelo como uma possibilidade de compreensão do funcionamento executivo. A versão atualizada do modelo considera quatro componentes principais: o executivo central, que seria um sistema de foco e controle para seleção de estímulos, para posterior manipulação e armazenamento; a alça fonológica, que está relacionada aos estímulos auditivo-verbais; o esboço visuoespacial, que se detém à retenção e manipulação de estímulos visuais e espaciais e o retentor episódico, que integra as informações para uso imediato, articulando-as com as informações da memória de longo prazo (Baddeley, Allen & Hitch, 2011).

Considerando uma perspectiva neuropsicológica, por sua vez, Lezak (1995), apresenta as funções executivas em um modelo de quatro domínios principais: 1) volição, que envolve a motivação, intenção, autoconsciência ao desempenhar comportamentos; 2) o planejamento, que está relacionado a traçar uma sequência de passos para solucionar problemas ou atingir metas; 3) a ação intencional, que se refere à ideia de iniciar e manter a sequência de comportamentos planejados, assim como a capacidade de modificá-los, e 4) o desempenho efetivo, que diz respeito às habilidades de autocorreção, monitoramento e regulação do comportamento propriamente dito.

Outras propostas foram apresentadas, como o Modelo dos Marcadores Somáticos de Damásio (1996), que diz respeito à capacidade de tomar decisões, tendo em vista respostas fisiológicas; o Modelo Autorregulatório de Funções Executivas de Barkley (2001), que se refere de forma específica, a priori, aos indivíduos com o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade e o Modelo de Funções Executivas Frias e Quentes (Zelazo et al., 2005; Salehinejad et al., 2021), que separa as funções executivas em dois domínios: os majoritariamente cognitivos, como a memória operacional, o planejamento e o raciocínio lógico e os relacionados fortemente com os processos emocionais, como a regulação do afeto e motivação, tomada de decisão, julgamento moral e teoria da mente.

Considerando uma perspectiva empírica, Miyake et al (2000) apresentaram um modelo psicométrico de funções executivas, discutindo a unidade e a diversidade deste conceito, a partir da análise de variáveis latentes, oriundas de tarefas avaliativas de domínios do lobo frontal. Friedman & Miyake (2017), ampliaram a discussão e propuseram a ideia de que as funções executivas funcionam como uma janela para a estruturação cognitiva. A partir de várias análises, os autores concluem sobre três variáveis latentes principais: a inibição, que envolve a capacidade de evitar uma resposta prepotente; a atualização, que considera a atualização constante de informações para uso imediato e armazenamento, desconsiderando o que não é

relevante e a mudança, que diz respeito à alternância cognitiva entre duas ou mais tarefas, de acordo com o que é relevante para cada situação.

Como referido, a pluralidade de modelos de funções executivas, ao longo dos últimos anos, deu aos pesquisadores a possibilidade de estudar a partir de diversos paradigmas o funcionamento executivo em diversas condições de saúde. Mais recentemente, a partir de um conjunto de evidências neurodesenvolvimentais, Diamond (2013) apresentou uma estrutura hierárquica para o desenvolvimento das funções executivas. Nessa proposta, as funções mentais de nível superior, como planejamento, organização, raciocínio, abstração, dentre outras, se desenvolvem a partir de três funções executivas nucleares: memória operacional (MO), controle inibitório (CI) e flexibilidade cognitiva (CF).

A memória operacional envolve a atenção executiva e a manipulação de informação mental de forma *online* para uso imediato. A MO tem sido definida como a habilidade de armazenar e manipular informação por um período (Baddeley, 2000) e em termos de funcionalidade, seria como um espaço mental o desempenho em tarefas cognitivas mais complexas.

O Controle Inibitório diz respeito à capacidade de controle cognitivo, este envolvendo a supressão de uma resposta automática, priorizando uma resposta congruente (Simpson & Carroll, 2019). Os principais componentes do controle inibitório seria, a inibição de resposta, referente ao processo de supressão intermitentemente de uma dada resposta à apresentação de um estímulo ou condição (Baron et al., 2014); e inibição de atenção, correspondente a capacidade de resistir à interferência de estímulos no ambiente externo (Tiego et al., 2018).

A flexibilidade cognitiva está relacionada à mudança de perspectiva/regras, no contexto de novas demandas, considerando o ajuste cognitivo ou comportamental diante de novas prioridades (Diamond, 2013). A flexibilidade seria uma das funções executivas nucleares uma vez que possibilita a identificação de informações alvo e de informações conflituosas, e

mediante ao processo de análise, a adaptação e a reelaboração do plano de ação. Dentro do modelo de Diamond (2103), a flexibilidade assume uma proposição desenvolvimental, proveniente de processos elementares, como a memória operacional e o controle inibitório, que garantem a manifestação de respostas flexíveis frente às demandas do ambiente.

Do ponto de vista cognitivo, considerando os modelos teóricos, as Funções Executivas estão altamente relacionadas aos comportamentos complexos, esses que fazem parte da rotina de indivíduos adultos e que podem ser afetados por várias condições, como as doenças virais. Comportamentalmente, as funções executivas incluem a capacidade de iniciar e interromper ações, monitorar e alterar o comportamento conforme necessário e planejar o comportamento futuro quando confrontado com novas tarefas e situações. Indivíduos com disfunção executiva têm risco aumentado de declínio funcional e mortalidade.

Como apresentado anteriormente, uma série de modelos teóricos está disponível para a investigação do funcionamento executivo. Dos modelos observados, torna-se recorrente nos últimos anos a testagem a partir da perspectiva de funções executivas quentes e frias (Zelazo et al., 2005; Salehinejad et al., 2021), considerando a distinção entre os aspectos executivos cognitivos e os emocionais. Além dessa proposta, a conceitualização apresentada a partir de variáveis latentes, provenientes de medidas neuropsicológicas (Miyake et al., 2000), com reformulação por Diamond (2013), torna-se recorrente, em função da plausibilidade na avaliação e da inferência do funcionamento executivo para pacientes com as mais variadas faixas etárias.

A infecção crônica pelo HCV parece implicar em um efeito no funcionamento cerebral e neuropsicológico e o estudo das Funções Executivas torna-se fundamental para a compreensão dos efeitos da infecção por HCV nas funções relacionadas ao córtex pré-frontal (Peixoto et al., 2008). Em estudos que investigaram o estado cognitivo de indivíduos com HCV monoinfectados ou co-infectados, observa-se o uso de tarefas de avaliação que avaliam

domínios do funcionamento executivo *per si* (Hilsabeck et al., 2002; Hilsabeck et al., 2003; Córdoba et al., 2003; Bieliauskas et al., 2007; Vigil et al., 2008; Lowry et al., 2010; Abrantes et al., 2012; Bladowska et al., 2013; Sakamoto et al., 2013; Pacini et al., 2016), associados aos tratamentos disponíveis (Amodio et al., 2005; Cattie et al., 2014; Huckans et al., 2015; Barbosa et al., 2017) ou considerando o uso de substâncias psicoativas (Gupta et al., 2014).

Embora observe-se a presença de tarefas de avaliação de domínios executivos, como os testes de Stroop e cores e palavras (Córdoba et al., 2003), o teste de Trilhas parte A e B (Hilsabeck et al., 2003) e o Teste de Cartas de Wisconsin (Bieliauskas et al., 2007), além de subtestes, como Dígitos da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (Huckans et al., 2011), poucos estudos usam uma referência teórica na avaliação do funcionamento executivo. Esse conjunto de evidências, embora não se limitem a um modelo teórico específico, mostra a importância da avaliação desse construto em uma doença viral tão incidente na população mundial.

Huckans et al (2011) apontam para diferenças significativas entre três grupos avaliados: HCV+ sem histórico de abuso de substâncias (n = 22); HCV+ com histórico de abuso de substâncias (n = 31) e HCV- sem histórico de abuso de substâncias (n = 30). Os grupos de pacientes com HCV+ estariam significativamente mais inclinados a escolher recompensas imediatas, quando comparados com o grupo HCV-. Além disso, os grupos HCV+ apresentaram desempenho significativamente menor do que o grupo HCV- para memória verbal e funções executivas, embora não tenham diferido entre si.

Outros estudos não encontraram diferenças entre o desempenho neuropsicológico dos pacientes com HCV, quando comparados ao grupo controle (Abrantes et al., 2012; Bladowska et al., 2013). Nesses casos, os autores destacam-se os critérios de inclusão e exclusão da amostra, tornando-a muito específica, assim como as medidas empregadas, as quais mensuram aspectos muito específicos do funcionamento executivo. O estudo de Pacini et al (2016),

verificou prejuízo de 60% da amostra com HCV+ para o módulo de memória, 16% no módulo de abstração e 10% no módulo de atenção da *Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA)*. Por outro lado, houve desempenho satisfatório para orientação, funções executivas, habilidades visuoespaciais e linguagem. Os prejuízos em memória e atenção corroboram com parte significativa da literatura sobre prejuízos neuropsicológicos em pacientes infectados por HCV. Contudo, o padrão de desempenho nas outras funções, principalmente em funções executivas, pode estar relacionado à natureza do instrumento, o qual geralmente é utilizado para triagem.

Na comparação entre indivíduos HCV+ com baixa e alta reserva cognitiva e controles saudáveis, Sakamoto et al. (2013) verificaram que o grupo HCV+ com baixa reserva cognitiva apresentou pior desempenho para funções executiva e memória quando comparados aos demais grupos. Os autores indicam que maiores níveis de reserva cognitiva se apresentam como fatores protetores para a expressão de déficits neuropsicológicos associados à infecção por HCV.

Nos últimos cinco anos, uma série de estudos avaliou funções executivas no contexto do tratamento com os DAAs (Kleefeld et al., 2018; Bladowska et al., 2019; Marcinkiewicz et al., 2019; Gascon et al., 2020; Sun et al., 2020; Bar et al., 2021). Uma das observações importantes é que a maior parte dos estudos não menciona o modelo teórico ou a perspectiva de compreensão do funcionamento executivo, assumindo a mensuração de forma isolada, sem encadeamento com o racional que subsidia os instrumentos de avaliação. O estudo de Gascon et al (2020) é um dos poucos estudos brasileiros que avaliou indivíduos com HCV no contexto do tratamento com DAAs. Em se tratando do funcionamento neuropsicológico, é o único estudo nacional com esse desfecho. Os autores identificaram, para indivíduos com HCV, melhora no funcionamento da recordação imediata da memória episódica verbal e da recordação tardia da memória episódica visual.

Além de alterações neuropsicológicas, de modo geral, e relacionadas ao funcionamento executivo, alterações neuropsiquiátricas têm sido identificadas em indivíduos com HCV. A

dependem do nível da gravidade da doença hepática, a partir da hipótese do tropismo do vírus para o SNC, o HCV acarreta efeitos inflamatórios, que podem incidir em quadros neuropsiquiátricos, como a depressão, tópico que será discutido na seção a seguir.

Alterações neuropsiquiátricas relacionadas à infecção por HCV

Mais comuns que os relatos neuropsicológicos, além de ocasionar problemas crônicos, principalmente relacionados ao funcionamento do fígado, o HCV pode ocasionar fadiga e mal-estar físico, assim como quadros neuropsiquiátricos, que envolvem a depressão e o prejuízo na qualidade de vida (Farag et al., 2011; Bladowska et al., 2013; Barbosa, 2015).

Regiões cerebrais de pacientes infectados pelo HCV apresentam maiores níveis de substâncias associadas à neuroinflamação (Byrnes et al., 2012; Farag et al., 2011), e as manifestações de humor deprimido, dentre outros sintomas psiquiátricos, pode estar relacionado ao estado inflamatório. A depressão é uma das doenças mais incapacitantes, afetando aproximadamente 350 milhões de pessoas em todo o mundo (WHO, 2012). Com efeito no humor, no interesse pelas atividades do cotidiano, assim como para o funcionamento cognitivo, o transtorno depressivo traz alterações significativas à qualidade de vida e à interação social (APA, 2015).

A depressão é definida pela presença do humor deprimido ou irritado por pelo menos duas semanas, e pode ser compreendida como uma doença neuro inflamatória (APA, 2015). Nesse sentido, além do humor deprimido, irritabilidade, apatia, alterações no sono, apetite e peso, sintomas como fadiga e disfunção executiva podem se manifestar no curso da doença (Stahl, 2014). Importante destacar que déficits no funcionamento executivo, atenção, memória, fluência verbal e aprendizagem visual têm sido consistentemente demonstrados em pacientes com depressão (Lee et al., 2012; Bora et al., 2013), e que o número e a duração dos episódios depressivos também estão positivamente associados à manutenção do comprometimento cognitivo, mesmo em remissão (Kessing, 1998).

A avaliação de sintomas depressivos tem sido incorporada às investigações de doenças crônicas como a HCV, em função de prejuízos longitudinais que a doença e/ou que as condutas terapêuticas podem induzir à vida dos pacientes. A depressão tem sido foco de investigação pela sua frequência e interferência na continuidade do tratamento. A presença de episódios depressivos pode elevar o risco de suicídio e interferir na manutenção do tratamento com os antivirais, interferindo na resposta virológica sustentada (Capuron et al. 2002; Raison et al., 2007).

Conforme Forton et al (2018), a depressão é uma comorbidade frequente em pacientes com infecção crônica por HCV, com plausibilidade biológica, considerando o tropismo para o CNS. Além disso, no curso de tratamentos antivirais, os autores destacam que o humor deprimido, ocorre como efeito colateral associado a tratamentos, como os à base de interferon. Embora a relação específica entre o HCV e a depressão seja inconclusiva e precise de mais estudos (Yarlott, Heald & Forton, 2017), as evidências indicam que esse é um fator psicossocial que traz mais risco de adoecimento e de comprometimento funcional, com aumento da mortalidade e redução da qualidade de vida (Barreira et al., 2019).

O conceito de Qualidade de Vida Relacionado à Saúde está relacionado às funções da vida e bem-estar percebido nos domínios físico, mental e social, relacionados à saúde. Neste caso, a ideia de funcionalidade tem relação com a capacidade de realização de atividades da vida diária, por exemplo. Conforme Karimi & Brazier (2016), existem ainda confusões conceituais para esse construto, entretanto, sua aplicabilidade aos estudos que envolvem tratamentos clínicos é recorrente (Cruz et al., 2012). Uma das principais medidas de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde é o *Medical Outcomes Study Short-Form 36* (SF-36). O SF-36 avalia aspectos gerais de saúde com propriedades psicométricas relacionadas à saúde física, mental e saúde geral e em condições que envolvem acometimento clínico ou por tratamento, esse indicativo torna-se relevante.

A avaliação da percepção de qualidade de vida com pacientes com HCV é outro indicador do nível de acometimento da doença e das mudanças provenientes dos tratamentos farmacológicos. Através da mensuração de escores de QV, tem-se em vista identificar quais aspectos da qualidade de vida dos pacientes estão prejudicados, a fim de minimizar possíveis efeitos adversos à vida e integralidade do indivíduo. A informação fornecida pela avaliação da QV é relevante para a melhora clínica, assim como para a identificação de efeitos adversos do curso da doença ou do tratamento (Barbosa, 2015).

As evidências sugerem uma relação negativa entre a infecção por HCV e a qualidade de vida, e indicam efeitos adversos principais à saúde física e mental, considerando aspectos psicológicos, psicossociais e físicos, além dos estigmas associados à doença (Morgello, 2005; Kumar et al., 2017). Córdoba et al (2003), identificaram que pacientes com HCV, em diferentes níveis de doença hepática, apresentam prejuízo na percepção da qualidade de vida, notadamente para os pacientes com cirrose descompensada. Os dados de um estudo de metanálise com 102 estudos, Younossi et al. (2016) indicam que, além da depressão, a percepção de qualidade de vida incide em efeitos negativos na saúde geral física e mental. Os autores destacam que a hepatite C acarreta custos médicos diretos de manifestações extra-hepáticas da infecção pelo HCV, em 2014, em US \$1.506 milhões.

É importante destacar a ideia de que a percepção de qualidade de vida afetada pode estar relacionada às alterações no funcionamento neuropsicológico, tendo em vista que dificuldades no funcionamento atencional, de memória e de aspectos cognitivos base afetam as atividades da vida prática e da vida funcional, como o trabalho, momentos de lazer e até os relacionamentos. De acordo com Perry, Hilsabeck & Hassanein (2008), o comprometimento cognitivo, que à época era relatado como “*brain fog*”, é documentado em muitos pacientes com HCV antes do desenvolvimento de cirrose ou de disfunção hepática. Os autores indicam que não há etiologia definida sobre a alteração do funcionamento cognitivo em indivíduos não

cirróticos, porém as possíveis explicações estariam relacionadas às características pré-mórbidas, escolhas de estilo de vida, condição neuropsiquiátrica comórbida, dentre outros.

Referente ao perfil psiquiátrico, a depressão ainda é reportada como o transtorno psiquiátrico mais comum em indivíduos com HCV, com altos níveis de sofrimento psicológico geral. Assim como o humor alterado, a cognição alterada pode trazer impactos significativos (Forton, Taylor-Robinson & Thomas, 2002), ocasionando efeitos na vida funcional. Deve-se mencionar ainda, nesse contexto, os efeitos deletérios dos tratamentos disponibilizados ao longo do tempo, que tem por objetivo reduzir a carga viral no organismo, mas têm sido alvo de recorrentes investigações, dadas as repercussões neuropsiquiátricas e neuropsicológicas para indivíduos infectados.

Alterações neuropsicológicas relacionados aos tratamentos para o HCV

Até o ano de 2015, os principais esquemas terapêuticos do HCV envolviam o Interferon-alfa (IFN-A) associados à ribavirina por 24 semanas para portadores dos genótipos 2 e 3, com taxa de cura de aproximadamente 80% a 90% (Fried et al., 2002; Asnis & De La Garza, 2006), e por 48 semanas, para portadores do genótipo 1, com taxa de cura de cerca 50% (Coppola et al., 2014). O INF-A é uma medicação administrada por via parenteral, com o objetivo de induzir a produção de proteínas por leucócitos, para impedir a replicação do vírus. Apesar de ter por objetivo a eliminação do vírus C, o tratamento com IFN-A esteve relatado como tendo incidência de efeitos colaterais graves, como febre, calafrios, mal-estar, cefaleia, que tendem a diminuir com a continuação do tratamento (Christo, Geo & Neves, 2014). Também são comumente relatados os estados de fadiga, anorexia, perda de peso, queda de cabelo, irritabilidade, ansiedade, depressão e exacerbação de doenças autoimunes (Barbosa, 2015).

Além dos efeitos colaterais físicos, existem relatos de que o tratamento com IFN-A impõe efeitos adversos ao funcionamento neuropsicológico e neuropsiquiátrico, como a indução do Transtorno Depressivo Maior (Hilsabeck, Perry & Hassaein, 2002; Christo, Geo &

Neves, 2014) ou de quadros com sintomatologia fenomenológica semelhantes ao Episódio Depressivo Maior, considerando principalmente os fatores neurotóxicos da medicação (Valentine et al., 1998; Quarantini et al., 2007). Neste contexto, a principal hipótese explicativa relaciona o efeito inflamatório do INF-A ao sistema fronto-subcortical, no lobo frontal, que estaria associado às funções executivas e aos principais sistemas de memória (Perry, Hilsabeck & Hassaein, 2008). Embora o relato seja parcialmente consistente, existem controvérsias sobre o efeito do INF-A à cognição, como pode ser observado a seguir.

Amódio et al (2005) avaliaram 20 pacientes com HCV ao longo do tratamento com IFN-A, a fim de comparar o seu desempenho cognitivo. Especificamente para funções executivas foi utilizado o teste de Stroop, que avalia o controle inibitório. Os resultados indicaram que não houve mudanças estatisticamente significativas entre os 3 momentos da avaliação para nenhum dos domínios neuropsicológicos avaliados, sugerindo que o tratamento com IFN-alfa não produziu alterações cognitivas importantes para o controle inibitório. Na mesma direção, Huckans et al (2015) avaliaram pacientes com HCV no contexto do tratamento com IFN-A antes de iniciar o tratamento, 3 meses após o início do tratamento e 6 meses após o fim do tratamento. Adicionalmente os autores avaliaram pacientes controle, para estabelecer critérios de comparação de desempenho. Os resultados não indicam diferenças significativas entre os grupos, considerando o pré e pós-tratamento.

Por outro lado, Pawelczyk et al (2008), avaliaram 47 pacientes, sendo 26 do grupo de intervenção e 21 do grupo controle. Os resultados da avaliação neuropsicológica, comparando-se o pré e pós-tratamento indicam que pacientes com HCV tratados com IFN-A apresentaram mudança no desempenho cognitivo quando comparados aos controles, mais especificamente no tempo para velocidade de processamento mental e flexibilidade cognitiva. Os autores discutem que os resultados encontrados apontam a um declínio cognitivo associado ao IFN-A.

Os resultados do estudo de Cattie et al (2014) vão na mesma direção que os apresentados por Pawelczyk et al (2008). Os autores avaliaram 40 indivíduos infectados com HCV antes e depois do tratamento com IFN-A e ao longo de 06, 12 e 18 meses após a primeira avaliação. Na primeira avaliação neuropsicológica após o tratamento, 22% da amostra foi classificada com comprometimento cognitivo. Esse número cresceu para 47,4% após 10 semanas de início do tratamento, sendo que 42,9% desses pacientes permaneceu nesta classificação após 18 meses, indicando que o índice de comprometimento cognitivo se manteve elevado em relação aos níveis iniciais. Os autores discutem que os prejuízos cognitivos associados ao tratamento com IFN-A são não apenas clinicamente significativos, mas também persistentes, com quase metade da amostra exibindo comprometimento cognitivo global logo após o tratamento.

Revolucionando o tratamento da Hepatite C, disponível no Brasil desde 2015, o uso de medicamentos antivirais de ação direta substituiu o uso do INF-A e tem por objetivo erradicar a infecção pelo HCV, evitando assim a progressão da doença (da Fonseca et al., 2019), considerando a sua disponibilidade no Sistema Único de Saúde (Brasil, 2015). O tratamento com os DDAs é mais cômodo, a partir da via oral, tem duração variável de 12 a 24 semanas e apresenta taxa de Resposta Viroológica Sustentada (SVR) de cerca de 95%, não oferecendo reações físicas adversas para os pacientes, como sintomas de fadiga e mal-estar físico (Brasil, 2015). As evidências disponíveis no cenário nacional mostram dados referentes ao perfil dos pacientes nos contextos de tratamentos e sobre o padrão positivo, referente a SVR no tratamento desses pacientes.

Os DAAs são considerados pangotípicos, em função da alta eficácia de tratamento em todos os seis principais genótipos do HCV (WHO, 2018). Além disso, por não serem citocinas inflamatórias, não compartilham dos mesmos efeitos colaterais que o IFN-A, como a indução de sintomas semelhantes aos da gripe, depressão ou suicídio (Sundberg et al. 2018). Os DAAs, projetados especificamente para inibir proteínas virais, e, conseqüentemente a

replicação do vírus, mudaram completamente as recomendações para o tratamento do HCV, transformando a infecção pelo HCV em uma condição potencialmente curável na maioria dos pacientes (Pecoraro et al., 2019).

Conforme orientação da Organização Mundial da Saúde (OMS), os principais indivíduos elegíveis para receber o tratamento com os DAAs são pessoas que receberam transfusão de sangue antes de 1993; indivíduos que compartilham seringas e agulhas para o uso de substâncias psicoativas; indivíduos que possuem tatuagem ou piercing; ou àqueles expostos a procedimentos odontológicos, podologia, manicure e pedicure, sem cuidado adequado (Brasil, 2019).

Os fatores que determinam o início do tratamento envolvem: tratamento prévio, ter cirrose hepática ou problemas renais e o tipo do genótipo. No caso positivo para cirrose, deve-se observar o nível de severidade, a partir do índice de *Child-Pugh*, que pode ser A, B ou C, sendo o nível C, o mais grave (Brasil, 2019). Em se tratando do tipo de genótipo, este influencia tanto para a combinação de antivirais escolhida, como para a duração do tratamento (Brasil, 2015).

Rolim et al (2018) revisaram os prontuários de pacientes que completaram o tratamento com DAAs - Sofosbuvir, Daclatasvir e/ou Simeprevir, adicionados ou não ao Ribavirin para HCV no Hospital Universitário Walter Cantídio/Universidade Federal do Ceará, Fortaleza - Brasil. Um total de 290 pacientes foram selecionados para o estudo, 66% do sexo masculino, com idade média de 59 anos (32 a 81 anos). Dos selecionados, apenas 15 (5%) não responderam ao tratamento, todos cirróticos. Os dados do estudo corroboram os achados na literatura internacional de uma taxa de 95% de SVR.

Carrat et al (2019), em um estudo observacional com uma coorte de 11870 pacientes com HCV, descobriram que a exposição a DAAs estava associada à redução da mortalidade por causas relacionadas a doenças hepatológicas, causas não relacionadas a doenças hepáticas

e carcinoma hepatocelular. 76% da amostra do estudo que utilizou DAAs, obteve resposta virológica sustentada e apenas 5% não. Além disso, em pacientes com cirrose no início do tratamento, a exposição a DAAs também foi associada à redução de mortalidade por todas as causas de carcinoma hepático, não hepático e hepatocelular. Apesar das evidências relacionadas ao não prejuízo para os aspectos clínicos, são escassas as evidências que dizem respeito ao funcionamento cognitivo dos pacientes com HCV, considerando o tratamento com DAAs.

Pecoraro et al. (2019) em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados - padrão ouro para atestar eficácia medicamentosa, indicam que o tratamento com os novos DAAs tem efeito direto na SVR de pacientes infectados com HCV. De acordo com os autores, crescentes são as evidências sobre a tolerabilidade do tratamento com DAAs na negatificação do HCV, assim como os seus efeitos positivos em aspectos paralelos à negatificação da carga viral. Embora compreenda-se os efeitos benéficos do tratamento com DAAs para a hepatite C, ainda estão escassas evidências sobre os seus efeitos no funcionamento neuropsicológico de pacientes infectados. No que se refere perfil neurocognitivo da Hepatite C, destaca-se a heterogeneidade metodológica entre os estudos disponíveis, o que reforça a necessidade da ampliação de estudos sobre efeitos neuropsicológicos de doenças virais tão prevalentes na população mundial.

A seguir, serão apresentadas as sessões de delimitação do objeto do estudo desta tese de doutorado, considerando a justificativa, problema de pesquisa, hipóteses e objetivos investigados. Posteriormente, como resultados, serão apresentados os dois artigos produzidos, sendo o primeiro uma revisão sistemática e o segundo um estudo empírico, considerando pacientes com HCV, relacionados ao tratamento com antivirais de ação direta. Por fim, os resultados desta tese serão discutidos e a partir disso, apresentadas as considerações finais e conclusão.

Delimitação do objeto de estudo

Justificativa

Em 2016, a OMS definiu que, até 2030, uma das metas é erradicar a hepatite C no mundo. Além disso, estabeleceu-se orientações para o diagnóstico, cuidado e tratamento, considerando a hepatite C como um dos maiores problemas de saúde pública do mundo (WHO, 2018). O diagnóstico preciso, tendo em vista avaliar os efeitos da infecção por HCV, deve ir além de identificar a carga viral. Neste caso, o diagnóstico diferencial em Neuropsicologia pode contribuir significativamente para o sucesso terapêutico e para minimizar efeitos deletérios à saúde e à qualidade de vida dos indivíduos.

O HCV tem tropismo para o Sistema Nervoso Central, o que pode levar a alterações neuropsicológicas e neuropsiquiátricas. Embora as alterações do funcionamento cognitivo de paciente com HCV sejam consenso, ainda são poucos os estudos que investigaram o funcionamento neuropsicológico no contexto do tratamento com os antivirais de ação direta, sendo este o novo padrão ouro para tratar a hepatite C. Embora exista comprovação de eficácia terapêutica dessa classe de fármacos, ainda são escassos os dados sobre os efeitos neuropsicológicos do tratamento com DAAs. No Brasil, são escassos os estudos que investigaram os efeitos do tratamento com DAAs em indivíduos monoinfectados com HCV, sendo este um fato que justifica a condução sistemática de uma revisão de literatura e de uma análise comparativa entre a avaliação de linha de base e a avaliação pós-tratamento com DAAs.

Problema de pesquisa

Tendo em vista os pontos apresentados anteriormente por essa investigação, foram levantadas as questões de pesquisa a seguir:

Estudo 01: Existem mudanças no funcionamento neuropsicológico a partir do tratamento com antivirais de ação direta (DAAs) em pacientes com Hepatite C?

Estudo 02: Quais os principais efeitos neuropsicológicos, na qualidade de vida relatada e no humor de pacientes mono infectados com HCV tratados com antivirais de ação direta (DAAs)?

Hipóteses

- a) Hipótese nula: não existirão alterações neuropsicológicas relacionadas ao tratamento com DAAs.
- b) Hipótese alternativa I: indivíduos com HCV após o tratamento com DAAs, apresentarão melhora no funcionamento cognitivo, verificado com medidas de avaliação neuropsicológica.
- c) Hipótese alternativa II: indivíduos tratados com DAAs apresentarão melhora no funcionamento cognitivo para medidas de atenção e funções executivas.

Objetivos

Objetivo geral

O objetivo geral desta tese é investigar aspectos neuropsicológicos de pacientes com HCV, tendo em vista compreender mecanismos cognitivos subjacentes e os efeitos do tratamento com DAAs.

Objetivos específicos

Enquanto objetivos específicos, podem ser mencionados:

- a) Discutir os principais desfechos neuropsicológicos do tratamento com DAAs em pacientes com HCV, a partir de uma revisão sistemática de literatura;
- b) Comparar o desempenho neuropsicológico, aspectos de qualidade de vida e humor de indivíduos monoinfectados com HCV entre o pré e o pós-tratamento com DAAs.

Resultados

Artigo 01 - Publicado

Neuropsychological effects of direct-acting antiviral treatment for Hepatitis C virus subjects: A systematic review

Santos-Lima, C., Souza-Marques, B., Vieira, F., Isabel Schinoni, M., Quarantini, L. C., & Abreu, N. (2021). **Neuropsychological effects of direct-acting antiviral treatment for Hepatitis C virus subjects: A systematic review**. *Journal of viral hepatitis*, 28(12), 1672–1682. <https://doi.org/10.1111/jvh.13584>

Abstract

The direct-acting antiviral agents (DAAs) were approved to treat patients infected by the Hepatitis C virus (HCV). The DAAs treatment is well tolerated and increases sustained virological response (SVR), but there is no consensus about the neuropsychological functioning related to the treatment. This systematic review aims to provide an overview of the recent findings exploring the cognitive effects of DAAs treatment in patients with HCV. After a systematic search on PubMed, Embase, Scopus, and LILACS, studies that assessed neuropsychological data related to DAAs treatment were included. We found nine articles, considering the inclusion and exclusion criteria. Three other manuscripts were included after searching for the references listed in the previously mentioned articles. We observed methodological heterogeneity in terms of neuropsychological tests used, cognitive domain explored, and the sample characteristic presented between the studies. Studies presented data from HCV subjects monoinfected with or without cirrhosis, advanced liver disease, and post-transplant patients; and HCV subjects coinfecting with Human Immunodeficiency virus (HIV). Most results from the 12 studies that explored the effect of DAAs treatment in HCV subjects' neurocognitive functioning demonstrated cognitive improvement following treatment. In general, HCV and HCV/HIV subjects improved processing speed, verbal fluency, and verbal/visual episodic memory. The DAAs treatment is effective for neurocognitive functioning in HCV monoinfected and coinfecting subjects, with or without advanced liver disease, since neuropsychological scores increased after treatment. Further studies, however, are needed to confirm these findings.

Keywords: Hepatitis C; direct-acting antiviral; cognition

Artigo 02 - Submetido

Neuropsychological functioning, health-related quality of life and depressive symptoms of HCV-monoinfected subjects in Direct-Action Antiviral treatment

Authors: Cassio Santos-Lima^{1,2,3}; Neander Abreu^{1,2}; Lucas Araújo-de-Freitas^{3,4,5}; Breno Souza-Marques^{1,3,4}, Ana Paula Jesus-Nunes^{3,4}; Bianca Araújo-dos-Santos¹; Liliane Lins-Kusterer⁴, Simone Cunha⁶, André Castro Lyra^{4,6}, Raymundo Paraná⁴; Acioly L T Lacerda^{7,8}; Maria Isabel Schinoni⁹; Lucas C Quarantini^{3,4,5}

Affiliations:

1. Laboratório de Pesquisa em Neuropsicologia Clínica e Cognitiva, UFBA, Salvador, Brazil
2. Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Instituto de Psicologia, UFBA, Salvador, Brazil
3. Laboratório de Neuropsicofarmacologia, Serviço de Psiquiatria, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, UFBA, Salvador, Brazil
4. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA, Salvador, Brazil
5. Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA, Salvador, Brazil
6. Divisão de Gastro Hepatologia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, UFBA, Salvador, Brazil.
7. Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil.

8. Instituto Sinapse de Neurociências Clínicas, Campinas, Brazil.

9. Programa de Pós-Graduação em Processos Integrativos de Órgãos e Sistemas,
Instituto de Ciências da Saúde, UFBA, Salvador, Brazil

Corresponding author: Lucas C Quarantini. Mailing address: Hospital Universitário

Professor Edgard Santos, Serviço de Psiquiatria, 3º andar, 40110-060 Salvador, BA, Brazil.

Phone: +55-71-3283-8076 - e-mail: lcq@ufba.br

Abstract

Treatment using direct-acting antivirals (DAAs) is well tolerated and increases sustained virological response (SVR) in HCV-infected patients, however, there is little evidence concerning the improvement of cognitive functioning, health-related quality of life or mood in HCV-infected individuals receiving DAAs treatment. We investigated neuropsychological and clinical aspects of mostly genotype 1 HCV-subjects, before and after DAAs treatment, between October 2016 to February 2019 at the Federal University of Bahia's University Hospital, Brazil. Thirty-one subjects (61.3% males), with an average age (years) of 57.00 ± 5.41 completed the assessments. All patients present sustained virologic response after treatment completion. Significant post-treatment differences were found in the response pattern (Hit Reaction Time; $t = 3.108$, $p = 0.004$, Cohens' $d = 0.55$) and in the performance between varying inter-stimuli intervals (ISI Change; $t = -2.801$, $p = 0.009$, Cohens' $d = -0.50$) from CPT, a visual attention test. In addition, participants reported a significant improvement in health-related quality-of-life in the SF36v2 Physical ($t = -4.245$, $p = <0.001$, Cohens' $d = -0.76$) and Mental Health components ($t = -2.619$, $p = 0.014$, Cohens' $d = -0.47$). Our findings, taking into account SVR, indicate an improvement in visual attention aspects and health-related quality of life, in addition to absence of depressive symptoms and impairments in cognition and general health. More studies are needed for a better understanding of how DAAs treatment improves cognitive function and possible associated mechanisms of CNS change.

Keywords: Hepatitis C, Direct-acting antivirals, neuropsychology, quality of life

Discussão geral

O presente estudo teve por objetivo apresentar e discutir os aspectos neuropsicológicos de indivíduos com HCV, tratados com DAAs, a partir de dois manuscritos apresentados em formato de artigo. Referente ao estudo 01, uma revisão sistemática da literatura, os resultados indicaram que o tratamento com DAAs mostrou-se protetivo para o funcionamento neuro cognitivo em indivíduos mono infectados e co infectados pelo HCV, com ou sem doença hepática avançada. Observou-se melhora na velocidade de processamento, fluência verbal e memória episódica verbal/visual. No que diz respeito ao estudo 02, verificou-se melhora para o funcionamento neuropsicológico, considerando tempo de resposta para uma medida de atenção visual, comparando-se o pré e pós-tratamento com os DAAs. Além disso, foi observado o aumento nos escores de qualidade de vida.

Nos estudos inseridos na revisão sistemática, foram usados, em geral, os testes de trilhas, de recordação de listas de palavras, de memória visual por praxia ou retenção e alguns instrumentos relacionados diretamente ou indiretamente ao funcionamento executivo. Neste caso, observou-se a heterogeneidade dos paradigmas de avaliação das funções executivas. Em geral, os estudos usaram o teste de Stroop, o teste de Cartas de Wisconsin, o teste de Trilhas - parte B e o teste de Dígitos. Com base nos dados dos estudos incluídos na revisão, não há o direcionamento para um modelo de funções executivas, na discussão das alterações neuropsicológicas relacionadas à infecção por HCV. Possivelmente, assumindo uma perspectiva de avaliação de funções mentais, em geral, os estudos utilizam os testes de avaliação de forma independente, considerando características psicométricas de validade para as amostras investigadas.

De acordo com Miyake et al (2000), existem fatores principais ao se tratar do funcionamento executivo, sobretudo na relação direta com o recrutamento de áreas frontais do cérebro. Thames et al (2015), avaliaram alterações neurológicas e neuro cognitivas de

indivíduos com HCV, a partir de ressonância magnética de prótons e imagens por tensor de difusão e verificaram alterações frontais de substância branca, as quais foram correlacionadas com pior desempenho cognitivo nos domínios de velocidade de processamento e fluência verbal/linguagem para indivíduos com HCV. De acordo com Lezak (1995), a fluência verbal e a velocidade de processamento são componentes importantes para compreensão do funcionamento de áreas como o córtex pré-frontal, ainda que relacionadas às outras regiões do córtex. Neste sentido, mesmo que de forma heterogênea, com a avaliação a partir de paradigmas múltiplos, os resultados sugerem que os DAAs podem oferecer ganho para domínios executivos.

O estudo empírico apresentado nesta tese, referente ao funcionamento neuropsicológico, avaliou a atenção visual por uma medida de tempo de resposta e funções executivas - memória operacional, controle inibitório e flexibilidade cognitiva em pacientes assintomáticos, no contexto do tratamento com DAAs. Para as funções executivas, foram usados instrumentos de lápis e papel, baseado no paradigma *Stroop* (Sedó et al, 2015) e medidas de retenção e manipulação de informações verbais e visuoespaciais (Wechsler, 2004; Kessels et al., 2008). Os testes foram escolhidos e empregados, considerando o proposto por Diamond (2013) e reforçado por Friedman e Miyake (2017).

Embora não seja considerada no contexto das funções executivas, a medida empregada no estudo empírico avaliou a inibição e flexibilidade a partir de medidas de tempo de resposta. Neste caso, destaca-se que a velocidade de processamento pode ser compreendida como um cofator para a avaliação das funções mentais de nível superior. Embora não se tenha observado diferenças significativas entre os pré e o pós-tratamento, deve-se destacar que a não verificação de decréscimo nos escores nas medidas utilizadas na avaliação das funções executivas. Para as medidas de acertos/erros de memória operacional e para as medidas de tempo de controle

inibitório, flexibilidade cognitiva e velocidade de processamento, os pacientes não pioraram, o que se pode incidir em um efeito neuroprotetor do tratamento com DAAs.

Referente à atenção, foi utilizado um teste computadorizado de avaliação da atenção visual, que, a partir do tempo de reação e detecção de erros, determina nível de desempenho típico, limítrofe ou de risco para problemas de atenção. Nossos resultados sugerem melhora do tempo de resposta, considerando todo o teste, e, de forma mais consistente, a variação de tempo entre os estímulos. Além disso, os indivíduos assintomáticos com HCV não apresentaram desempenho aquém do padrão normativo dos testes neuropsicológicos utilizados. Após a SRV, nossos achados indicaram melhora na atenção, considerando uma medida de tempo de reação. Segundo Amirsardari et al. (2019), a infecção por HCV tem impacto em regiões de microglia do tálamo e dos gânglios da base, as quais poderiam ocasionar problemas atencionais. Uma vez que os pacientes melhoraram o tempo de resposta para a detecção de estímulos visuais, pode-se estabelecer relação entre o tratamento com DAAs, a resposta virológica sustentada nos centros atencionais, e por conseguinte, melhora do funcionamento cognitivo.

Recentemente disponíveis no Brasil, os DAAs têm mostrado sucesso terapêutico e efeito prospectivo na qualidade de vida, sem efeitos adversos à saúde física e ao humor. Existem poucos estudos referentes à cognição no curso do tratamento com DAAs e no país, o único estudo foi publicado por Gascon et al (2020), que indica melhora em uma mostra de pacientes monoinfectados. Os autores, considerando o uso de medidas repetidas, indicam que os pacientes melhoram o funcionamento dos traços verbais e visuais da memória episódica, o que indica efeito positivo do tratamento com DAAs. Além do resultado no território nacional, ainda que limitados os estudos sobre a temática, os resultados indicam que o tratamento com DAAs tem efeito pró-cognitivo, aumentando o *status* de eficácia terapêutica, para além da resposta virológica sustentada. Nesse sentido, no contexto brasileiro, segue-se necessária a investigação

e compreensão das alterações neuropsicológicas em indivíduos HCV assintomáticos, no contexto dos tratamentos disponíveis.

A Neuropsicologia tem se desenvolvido a partir da necessidade de compreender os desfechos cognitivos associados às diversas condições que afetam o ciclo vital de indivíduos em desenvolvimento. Os estudos neuropsicológicos relacionados às doenças virais marcam a inserção da Neuropsicologia no campo da saúde e dão ênfase à necessidade de identificar, além dos marcadores clínicos, o endofenótipo cognitivo, este que podem explicar o curso da doença e dar indicativos de resposta terapêutica eficaz, quando manejados de forma adequada.

Os principais estudos que apresentam marcadores neuropsicológicos relacionados aos dados clínicos da Hepatite C Viral Crônica datam do início dos anos 2000 (Forton et al. 2002; Hilsabeck et al., 2002; Hilsabeck et al., 2003). Em função do avanço da área de pesquisa e prática da Hepatologia e da Neuropsicologia, a compreensão da hepatite C, considerando o seu perfil clínico, desfechos neuropsicológicos e os tratamentos disponíveis, com os efeitos colaterais associados, mudaram de forma significativa. Embora não haja consenso definitivo sobre quais os desfechos neuropsicológicos relacionados ao tropismo do HCV ao CNS, alguns estudos de revisão (Iriana et al., 2017; Yarlott et al., 2017), indicam o funcionamento cognitivo alterado quando identificada a infecção viral. Por se tratar de uma doença silenciosa, muitos indivíduos só descobrem a hepatite C em caso de teste positivo ou em estado clínico avançado, o que pode ocasionar uma série de efeitos à qualidade de vida e à funcionalidade geral, além do estigma relacionado à doença viral.

Entender se há prejuízos cognitivos, assim como a sua extensão, a depender da gravidade da infecção, se faz necessário. As alterações neuropsicológicas presentes na Encefalopatia Hepática apresentam-se de forma significativamente distinta e pior, quando comparada ao observado na Encefalopatia Hepática Mínima, neste caso, geralmente identificada com instrumentos neuropsicológicos padronizados e até preconizados (Amódio et

al., 2008; Duarte-Rojo et al., 2011). Para os casos de indivíduos assintomáticos, sem comprometimento hepático ou neurológico, no início dos anos 2000, os estudos realizaram investigações exploratórias, com uma pluralidade de medidas.

A investigação dos desfechos secundários do acometimento hepático, proveniente da infecção por HCV, ainda se mostra relevante uma vez que as políticas de saúde para a erradicação do HCV são alvo de vários países no mundo inteiro. Neste contexto, esse estudo apresenta-se com pontos fortes. No que se refere ao estudo empírico, trata-se de um estudo com uma amostra de indivíduos monoinfectados, de um país com múltiplas características de sócio vulnerabilidade. A maior parte dos pacientes avaliados são provenientes de escolas públicas, pretos e pardos e com nível socioeconômico nas faixas C e D. Este dado mostra-se relevante, pois evidencia que doenças provenientes de infecções virais podem estar em voga em populações sócio vulneráveis e que esse é um foco que merece atenção das autoridades de saúde.

Embora prospectivos, os resultados desse conjunto de evidências devem ser observados com cautela, em função das suas limitações. No que se refere ao estudo 01 – revisão sistemática de literatura, não foi possível realizar uma meta-análise com base nos dados, o que restringe a generalização dos achados dos estudos que investigaram desfechos neuropsicológicos no tratamento com DAAs. Para o estudo 02, a principal limitação que impossibilita a generalização dos resultados, além do tamanho amostral, é a ausência de um grupo controle, que permita a comparação dos resultados ao longo do tempo.

Diante do exposto, evidencia-se que estudos envolvendo a avaliação de indivíduos HCV assintomáticos e no contexto do tratamento com DAAs são necessários. Os achados indicaram padrão heterogêneo quanto ao funcionamento entre indivíduos HCV com características clínicas diversas, o que reforça a heterogeneidade no curso da Hepatite C e denota a importância da avaliação neuropsicológica enquanto medida de precisão para diagnóstico diferencial na

identificação dos prejuízos relacionados, mas também para monitoramento do tratamento da HCV.

Conclusões

A hepatite viral C crônica é uma doença de alta prevalência no mundo e o seu diagnóstico e tratamento são metas comuns da comunidade internacional, tendo em vista os efeitos deletérios da doença viral no ciclo de vida, geralmente com efeitos na qualidade de vida e na cognição. Alterações neuropsicológicas são comumente relacionadas à infecção pelo vírus C da hepatite, entretanto, faz-se necessário distinguir os prejuízos associados à infecção aguda, crônica, em casos de pacientes com disfunção hepática ou em pacientes assintomáticos.

A revisão sistemática de literatura sobre alterações neuropsicológicas mediante ao tratamento com DAAs em indivíduos com HCV, com e sem outras comorbidades, indica melhora no desempenho neuropsicológico para medidas de atenção, memória e funções executivas. Esse conjunto de dados direciona ao entendimento de que esse tratamento é seguro, além dos aspectos clínicos, para o funcionamento cognitivo, comparando o desempenho antes e depois do tratamento.

A partir dos resultados do estudo empírico, observa-se que indivíduos mono infectados com HCV apresentam melhora no desempenho para medida de tempo de reação em um teste de atenção visual. Além disso, foi observada melhora nos escores de qualidade de vida e de lassitude, comparando as avaliações pré e pós-tratamento com DAAs.

Os dados do presente estudo indicam que indivíduos com HCV podem ter, além da resposta virológica sustentada, efeitos positivos com o tratamento com DAAs. Esse argumento apresenta-se com relevância para a população geral, uma vez que a hepatite segue sendo um problema de saúde pública, acometendo inúmeros indivíduos de forma assintomática. Além disso, os resultados aqui apresentados evidenciam que o tratamento atual se mostra com alta segurança, para além dos aspectos clínicos. O funcionamento neuropsicológico preservado no

contexto de um tratamento antiviral é um ganho significativo, pois permite que o indivíduo tratado não tenha efeitos adversos à sua funcionalidade, melhorando a adesão e não comprometendo a sua qualidade de vida, o que geralmente era visto em tratamentos anteriores, por exemplo.

Embora tenha-se corroborado as hipóteses iniciais, mostra-se salutar indicar algumas limitações de modo a elucidar a interpretação dos resultados. A revisão sistemática incluiu um reduzido número de estudos, em função da escassa literatura neuropsicológica sobre o tratamento com DAAs, o que restringe a generalização dos resultados. Referente ao estudo empírico, as principais limitações estão relacionadas ao tamanho amostral e à ausência do grupo controle. Apesar do referido, os resultados dos estudos desenvolvidos para esta tese, considerando objetivo geral, sugerem que indivíduos monoinfectados com HCV podem apresentar alterações neuropsicológicas, mesmo que assintomáticos e sem alterações clínicas graves e que o tratamento com DAAs mostra-se seguro e pode trazer efeitos pró-cognitivos, possivelmente em função da resposta virológica sustentada.

Sugere-se, para estudos futuros, novos estudos com pacientes assintomáticos, com doença hepática compensada e com doença hepática avançada, no contexto do tratamento com DAAs, a fim de elucidar possíveis efeitos neuropsicológicos a partir da resposta virológica sustentada. Um estudo de corte longitudinal, do tipo caso-controle, com medidas de avaliação neuropsicológica que tenham caráter ecológico para o funcionamento da vida diária pode ser útil para compreendermos a relação da infecção por HCV, os efeitos ao nível de CNS e para a qualidade de vida.

Conclusão final

- Referente ao objetivo geral, investigar aspectos neuropsicológicos de pacientes com HCV tratados com DAAs, foi possível identificar efeitos positivos a partir do tratamento com DAAs.
- Referente ao objetivo específico I, a partir da revisão de literatura, foi possível verificar que o tratamento com DAAs é uma realidade em contextos diversos no mundo inteiro, conforme as orientações da Organização Mundial da Saúde, que visa erradicar a Hepatite C até 2030. Os estudos da revisão apresentaram o exame neuropsicológico com medidas de avaliação variadas, e como ponto em comum, está a avaliação de funções nucleares, como a atenção, memória e as funções executivas.
- No que diz respeito ao objetivo específico II, comparar o desempenho neuropsicológico, aspectos de qualidade de vida e humor de indivíduos monoinfectados com HCV entre o pré e o pós-tratamento com DAAs, os resultados indicam melhora no tempo de reação e para a percepção de qualidade de vida, após SVR.

Referências

- Abrantes, J., Torres, D.S., & Mello, C. E. B. (2012). Patients with hepatitis C infection and normal liver function: an evaluation of cognitive function. *Postgrad Med J*, v89, pp. 433-439. Doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131185
- Amirsardari, Z., Rahmani, F., & Rezaei, N. (2019). Cognitive impairments in HCV infection: From pathogenesis to neuroimaging. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 41(10), 987–1000. <https://doi.org/10.1080/13803395.2019.1652728>.
- Amodio, P., De Toni, E. N., Cavalletto, L., Mapelli, D., Bernardinello, E., Del Piccolo, F., Bergamelli, C., Costanzo, R., Bergamaschi, F., Poma, S.Z., Chemello, L., Gatta, A., & Perini, G. (2005). Mood, cognition and EEG changes during interferon alfa (alpha-IFN) treatment for chronic hepatitis C. *Journal of Affective Disorders*, 84, pp. 93-98. DOI: doi:10.1016/j.jad.2004.09.004
- Associação Psiquiátrica Americana. (2013). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (5ª ed.)*. Porto Alegre: Artmed.
- Ascione, A., Tartaglione, T., & Di Costanzo, G. G. (2007). Natural history of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 39 Suppl 1, S4–S7. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(07\)80003-x](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(07)80003-x).
- Asnis, G. M., & De La Garza, R. (2006). Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J Clin Gastroenterol*. 40:322–335.
- Baddeley, A. D., Allen, R. J., & Hitch, G. J. (2011). Binding in visual working memory: the role of the episodic buffer. *Neuropsychologia*, 49(6), 1393–1400. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.042>.

- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485- 493.
- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423.
- Bar, N., Levy, S., Deutsch, L., Leshno, M., Rabinowich, L., Younis, F., Shibolet, O., & Katchman, H. (2021). Hepatitis C related cognitive impairment: Impact of viral and host factors and response to therapy. *Journal of viral hepatitis*, 28(6), 870–877.
<https://doi.org/10.1111/jvh.13492>
- Barbosa, M. E. D. (2015). *Depressão, função cognitiva e qualidade de vida em pacientes com hepatite crônica C: efeitos do tratamento antiviral*. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo.
- Barbosa, M. E. D., Zaninotto, A., Mazo, D., Pessoa, M., Oliveira, C., Carrilho, F., & Farias, A. (2017). Hepatitis C virus eradication improves immediate and delayed episodic memory in patients treated with interferon and ribavirin. *BMC Gastroenterology*, v17, p.122. DOI: 10.1186/s12876-017-0679-5.
- Barkley, R. A. (2001). The executive functions and self-regulation: An evolutionary neuropsychological perspective. *Neuropsychology Review*, 11(1), 1-29.
- Baron, I. S., Weiss, B. A., Litman, F.R., Ahronovich, M. D., & Baker, R. (2014). Latent mean differences in executive function in at-risk preterm children: the delay-deficit dilemma. *Neuropsychology*, 28(4), 541-51.
- Barreira, D. P., Marinho, R. T., Bicho, M., Fialho, R., & Ouakinin, S. (2019). Psychosocial and Neurocognitive Factors Associated With Hepatitis C - Implications for Future Health and Wellbeing. *Frontiers in psychology*, 9, 2666.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02666>.

- Bieliauskas, L. A., Back-Madruga, C., Lindsay, K. L., Wright, E. C., Kronfol, Z., Lok, A. S., Fontana, R. J., & Halt-C Trial Group (2007). Cognitive reserve and neuropsychological functioning in patients infected with hepatitis C. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 13(4), 687–692. <https://doi.org/10.1017/S1355617707070877>.
- Bładowska, J., Pawłowski, T., Fleischer-Stępniewska, K., Knysz, B., Małyszczak, K., Żelwetro, A., Rymer, W., Ingot, M., Waliszewska-Prosół, M., Ejma, M., Podgórski, P., Zimny, A., & Sasiadek, M. (2019). Interferon-free therapy as the cause of white matter tracts and cerebral perfusion recovery in patients with chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*, 26(6), 635–643. <https://doi.org/10.1111/jvh.13069>
- Bładowska, J., Zimny, A., Knysz, B., Małyszczak, K., Kołtowska, A., Szewczyk, P., ... Sasiadek, M. J. (2013). Evaluation of early cerebral metabolic, perfusion and microstructural changes in HCV-positive patients: A pilot study. *Journal of Hepatology*, 59(4), 651–657. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.008>
- Bora, E., Harrison, B. J., Yücel, M., & Pantelis, C. (2013). Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 43(10), 2017–2026. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002085>.
- Brasil, Ministério da Saúde. (2019). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite C e coinfeções. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Brasília, Distrito Federal.
- Brasil, Ministério da Saúde. Portal da Saúde. (2015). Hepatite C. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/18073-ministerio-da-saude-oferecera-tratamento-inovador-para-hepatite-c>. Acesso em 20 de Dezembro de 2015.

- Byrnes, V., Miller, A., Lowry, D., Hill, E., Weinstein, C., Alsop, D., Lenkinski, R., & Afdhal, N. H. (2012). Effects of antiviral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition. *Journal of hepatology*, 56(3), 549–556.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.09.015>
- Capuron, L., & Dantzer, R. (2003). Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain, behavior, and immunity*, 17 Suppl 1, S119–S124.
[https://doi.org/10.1016/s0889-1591\(02\)00078-8](https://doi.org/10.1016/s0889-1591(02)00078-8)
- Carrat, F., Fontaine, H., Dorival, C., Simony, M., Diallo, A., Hezode, C., De Ledinghen, V., Larrey, D., Haour, G., Bronowicki, J. P., Zoulim, F., Asselah, T., Marcellin, P., Thabut, D., Leroy, V., Tran, A., Habersetzer, F., Samuel, D., Guyader, D., Chazouilleres, O., ... French ANRS CO22 Hepather cohort (2019). Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 393(10179), 1453–1464.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32111-1)
- Cattie, J. E., Letendre, S. L., Woods, S. P., Barakat, F., Perry, W., Cherner, M., Umlauf, A., Franklin, D., Heaton, R.K., Hannestein, T., & Grant, I. (2014). Persistent neurocognitive decline in a clinic sample of hepatitis C virus-infected persons receiving interferon and ribavirin treatment. *Journal of NeuroVirology*, vol. 20, pp. 561-570. DOI 10.1007/s13365-014-0265-3.
- Christo, P. P., Géó, L. A. L., & Neves, F. S. (2014). Aspectos neuropsicológicos das infecções virais: aids e hepatite C. In D. Fuentes, L. F. Malloy-Diniz, Candida Pires de Camargo & Ramon M. Cosenza (Eds), *Neuropsicologia, Teoria e Prática* (2th ed., vol. 1, pp. 297-320). Porto Alegre: Artmed.

- Coppola, N., Pisaturo, M., Sagnelli, C., Sagnelli, E., & Angelillo, I. F. (2014). Peg-Interferon plus ribavirin with or without boceprevir or telaprevir for HCV genotype 1: A meta-analysis on the role of response predictors. *PLoS One*, 9(4):e94542.
- Córdoba, J., Flavià, M., Jacas, C., Sauleda, S., Esteban, J. I., Vargas, V., Esteban, R., & Guardia, J. (2003). Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *Journal of hepatology*, 39(2), 231–238.
[https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(03\)00189-2](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00189-2).
- Cruz, L. N., Fleck, M. P., Oliveira, M. R., Camey, S. A., Hoffmann, J. F., Bagattini, A. M., & Polanczyk, C. A. (2013). Health-related quality of life in Brazil: normative data for the SF-36 in a general population sample in the south of the country. *Ciencia & saude coletiva*, 18(7), 1911–1921. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232013000700006>.
- Damásio, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London (series B)*, 351 (1346), 1413-1420.
- da Fonseca, E. M., Shadlen, K., & Bastos, F. I. (2019). Brazil's Fight against Hepatitis C - Universalism, Local Production, and Patents. *The New England journal of medicine*, 380(7), 605–607. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1812959>.
- de Almeida, S. M., de Pereira, A. P., Pedroso, M., Ribeiro, C. E., Rotta, I., Tang, B., Umlauf, A., Franklin, D., Saloner, R. G., Batista, M., Letendre, S., Heaton, R. K., Ellis, R. J., Cherner, M., & HNRC Group (2018). Neurocognitive impairment with hepatitis C and HIV co-infection in Southern Brazil. *Journal of neurovirology*, 24(3), 339–349.
<https://doi.org/10.1007/s13365-018-0617-5>.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *The Annual Review of Psychology*, 64(9), 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>.

- Duarte-Rojo, A., Estradas, J., Hernández-Ramos, R., Ponce-de-León, S., Córdoba, J., & Torre, A. (2011). Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy. *Digestive diseases and sciences*, 56(10), 3014–3023. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1684-0>
- Eichenbaum H. (2013). What H.M. taught us. *Journal of cognitive neuroscience*, 25(1), 14–21. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00285
- Eysenck, M. W., & Keane, M. T. (2017). *Abordagens da cognição humana*. In: Eysenck, M. W. & Keane, M. T. *Manual de Psicologia Cognitiva* (7nd., vol 1, pp 1 - 33). Porto Alegre: Artmed.
- Farag, N. H., Rashed, H., Hassan, M., Darweesh, A., Shehata, M., Hassanein, T., & Mills, P. (2011). Hepatitis C Infection, Cognition, and Inflammation in an Egyptian Sample. *Journal of Medical Virology*, 83, 261–266. <https://doi.org/10.1002/jmv.21879>.
- Forton, D. M., Taylor-Robinson, S. D., & Thomas, H. C. (2002). Reduced quality of life in hepatitis C--is it all in the head?. *Journal of hepatology*, 36(3), 435–438. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00015-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00015-6)
- Forton, D., Weissenborn, K., Bondin, M., & Cacoub, P. (2018). Expert opinion on managing chronic HCV in patients with neuropsychiatric manifestations. *Antiviral therapy*, 23(Suppl 2), 47–55. <https://doi.org/10.3851/IMP3245>
- Fried, M. W., Shiffman, M. L., Reddy, K. R., Smith, C., Marinos, G., Gonçalves, F. L., Jr, Häussinger, D., Diago, M., Carosi, G., Dhumeaux, D., Craxi, A., Lin, A., Hoffman, J., & Yu, J. (2002). Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*, 347(13), 975–982. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020047>
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex; a journal devoted to the study*

of the nervous system and behavior, 86, 186–204.

<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.023>.

Gascon, M., Benute, G., Macedo, E. C., Capitão, C. G., Vidal, J. E., Smid, J., Marcusso, R., Lucia, M., Penalva-DE-Oliveira, A. C., & Diament, D. (2020). Cognitive assessment in patients with Hepatitis C submitted to treatment with Sofosbuvir and Simeprevir or Daclatasvir. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 78(6), 342–348.

<https://doi.org/10.1590/0004-282X20200022>

Godoy, S., Dias, N. M., Trevisan, B. T., Menezes, A. & Seabra, A. G. (2010). Concepções teóricas acerca das funções executivas e das altas habilidades. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*, São Paulo, 10(1), 76-85.

Gupta, S., Iudicello, J. E., Shi, C., Letendre, S., Knight, A., Li, J., Riggs, P. K., Franklin, D. R., Jr, Duarte, N., Jin, H., Hampton Atkinson, J., Yu, X., Wu, Z., Grant, I., Heaton, R. K., & HNRC China Collaboration Group (2014). Absence of neurocognitive impairment in a large Chinese sample of HCV-infected injection drug users receiving methadone treatment. *Drug and alcohol dependence*, 137, 29–35.

<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.12.021>

Hilsabeck, R. C., Perry, W. & Hassanein, T. I. (2002). Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*; 35: 440-6.

Hilsabeck, R. C., Hassanein, T. I., Carlson, M. D., Ziegler, E. A., & Perry, W. (2003). Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 9(6), 847–854. <https://doi.org/10.1017/S1355617703960048>.

Huckans, M., Fuller, B., Wheaton, V., Jaehnert, S., Ellis, C., Kolessar, M., ... Loftis, J. M. (2015). A longitudinal study evaluating the effects of interferon-alpha therapy on cognitive and psychiatric function in adults with chronic hepatitis C. *Journal of*

Psychosomatic Research, 78(2), 184–192.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.07.020>.

- Huckans, M., Seelye, A., Woodhouse, J., Parcel, T., Mull, L., Schwartz, D., Mitchell, A., Lahna, D., Johnson, A., Loftis, J., Woods, S. P., Mitchell, S. H., & Hoffman, W. (2011). Discounting of delayed rewards and executive dysfunction in individuals infected with hepatitis C. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 33(2), 176–186. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.499355>
- Iriana, S., Curry, M. P., & Afdhal, N. H. (2017). Neurologic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. *Clinics in liver disease*, 21(3), 535–542. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.03.008>.
- Karimi, M., & Brazier, J. (2016). Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference?. *Pharmacoeconomics*, 34(7), 645–649. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>
- Kessels, R. P., Van Den Berg, E., Ruis, C., & Brands, A. M. (2008). The backward span of the Corsi Block-Tapping Task and its association with the WAIS-III Digit Span. *Assessment*, 15(4), 426–434. <https://doi.org/10.1177/1073191108315611>
- Kessing, L.V. 1998. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med.* 28(5): 1027-38. <http://doi:10.1017/s0033291798006862>.
- Kleefeld, F., Heller, S., Ingiliz, P., Jessen, H., Petersen, A., Kopp, U., Kraft, A., & Hahn, K. (2018). Interferon-free therapy in hepatitis C virus (HCV) monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients: effect on cognitive function, fatigue, and mental health. *Journal of neurovirology*, 24(5), 557–569. <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0647-z>
- Kumar, A., Deep, A., Gupta, R. K., Atam, V., & Mohindra, S. (2017). Brain Microstructural Correlates of Cognitive Dysfunction in Clinically and Biochemically Normal Hepatitis

- C Virus Infection. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 7(3), 198–204.
<https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.03.011>.
- Laskus, T., Radkowski, M., Adair, D. M., Wilkinson, J., Scheck, A. C., & Rakela, J. (2005). Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion. *AIDS (London, England)*, 19 Suppl 3, S140–S144. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000192083.41561.00>
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord.* 140(2): 113-24. <http://doi:10.1016/j.jad.2011.10.023>.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Lowry, D., Coughlan, B., McCarthy, O., & Crowe, J. (2010). Investigating health-related quality of life, mood and neuropsychological test performance in a homogeneous cohort of Irish female hepatitis C patients. *Journal of viral hepatitis*, 17(5), 352–359.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2009.01188.x>
- Macmillan M. (2000). Restoring Phineas Gage: a 150th retrospective. *Journal of the history of the neurosciences*, 9(1), 46–66. [https://doi.org/10.1076/0964-704X\(200004\)9:1;1-2;FT046](https://doi.org/10.1076/0964-704X(200004)9:1;1-2;FT046)
- Mader-Joaquim, M. J. (2018). O neuropsicólogo e seu paciente: a construção de uma prática. In L. F. Malloy-Diniz, D. Fuentes, P. Matos & N. Abreu (Eds), *Avaliação Neuropsicológica* (2th ed., vol. 1, pp. 10-16). Porto Alegre: Artmed.
- Malloy-Diniz, L. F., de Paula, J. J., Sedó, M., Fuentes, D. & Leite, W. B. (2014). Neuropsicologia das Funções Executivas e da Atenção. In: Fuentes, D., Malloy-Diniz, L. F.; Camargo, C. H. P. & Cosenza, R.M. (Eds.). *Neuropsicologia Teoria e Prática* (2nd ed., vol. 1, pp. 115 - 138). Porto Alegre: Artmed.

- Mansur-Alves, M. (2018). Contrastando avaliação psicológica e neuropsicológica: acordos e desacordos. In L. F. Malloy-Diniz, D. Fuentes, P. Matos & N. Abreu (Eds), *Avaliação Neuropsicológica* (2th ed., vol. 1, pp. 3-9). Porto Alegre: Artmed.
- Maranhão-Filho, P. (2014). Mr. Phineas Gage e o acidente que deu novo rumo à neurologia. (2014). *Rev. bras. neurol* ; 50(2)abr.-jun.
- Marciniewicz, E., Podgórski, P., Pawłowski, T., Małyszczak, K., Fleischer-Stepniewska, K., Knysz, B., Waliszewska-Prosół, M., Żelwetro, A., Rymer, W., Ingot, M., Ejma, M., Szaśiadek, M., & Bładowska, J. (2019). Evaluation of brain volume alterations in HCV-infected patients after interferon-free therapy: A pilot study. *Journal of the neurological sciences*, 399, 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.02.002>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive psychology*, 41(1), 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Monaco, S., Ferrari, S., Gajofatto, A., Zanusso, G. & Mariotto, S. (2012). HCV-Related Nervous System Disorders. *Journal of Immunology Research*. <https://doi.org/10.1155/2012/236148>
- Morgello S. (2005). The nervous system and hepatitis C virus. *Seminars in liver disease*, 25(1), 118–121. <https://doi.org/10.1055/s-2005-864787>
- Norman, D. A. & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In G.E. Schwartz & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation* (pp. 1- 18). New York: Plenum Press.
- Pacini, D.G., Onali, S., Balestrieri, C., Figorilli, F., Casu, S., Serra, G., Chessa, L. (2016). Evaluation of Mild Cognitive Dysfunction by Montreal Cognitive Assessment Test in Patients with Chronic HCV Infection. *Digestive and Liver Disease*, 48:42-64.

- Pawelczyk, T., Pawelczyk, A., Strzelecki, D., Rabe-Jablonska, J. (2008). Pegylated interferon alfa and ribavirin therapy may induce working memory disturbances in chronic hepatitis C patients. *General Hospital Psychiatry*, 30, pp. 501-508. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2008.03.001.
- Pawlina, W. (2021). Sistema Digestório 3. Fígado, Vesícula Biliar e Pâncreas. In Pawlina, W (Ed), *Ross Histologia: texto e atlas*. (8th ed, vol. 1). São Paulo: Editora Gen.
- Pecoraro, V., Banzi, R., Cariani, E., Chester, J., Villa, E., D'Amico, R., Bertele', V., & Trenti, T. (2019). New Direct-Acting Antivirals for the Treatment of Patients With Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 9(4), 522–538. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.07.004>
- Peixoto, B., Lopez, L., Areias, J. Cerqueira, R. Arias, J. (2008). Executive functions in chronic hepatitis C virus–infected patients. *Adv Clin Exp Med* 2008, 17, 1, 53–60.
- Perry W. (2009). Beyond the numbers: expanding the boundaries of neuropsychology. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(1), 21–29. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp001>.
- Perry, W., Hilsabeck, R. C., & Hassanein, T. I. (2008). Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Digestive diseases and sciences*, 53(2), 307–321. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-9896-z>
- Quarantini, L. C., Bressan, R. A., Galvão, A., Batista-Neves, S., Paraná, R. & Miranda-Scippa, A. (2007). Incidence of psychiatric side effects during pegylated interferon-alpha retreatment in nonresponder hepatitis C virus-infected patients. *Liver Int*: 27:1098–1102.

- Raison, C. L., Borisov, A. S., Majer, M., Drake, D. F., Pagnoni, G., Woolwine, B. J., Vogt, G. J., Massung, B., & Miller, A. H. (2009). Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biological psychiatry*, 65(4), 296–303.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.010>
- Rolim, F. E., Braga, L. L. B. C., Lima, J. M. C.; Mello, F. S. F.; Pinho, C. S. & Hyppolito, E. B. (2018). Hepatite Crônica pelo vírus C: ação da resposta virológica ao tratamento com os novos antivirais de ação direta. *Rev. Med. UFC*; 58 (4) 8-12. doi: 10.20513/2447-6595.2018v58n4p8-12.
- Sakamoto, M., Woods, S. P., Kolessar, M., Kriz, D., Anderson, J. R., Olavarria, H., Sasaki, A. W., Chang, M., Flora, K. D., Loftis, J. M., & Huckans, M. (2013). Protective effects of higher cognitive reserve for neuropsychological and daily functioning among individuals infected with hepatitis C. *Journal of neurovirology*, 19(5), 442–451.
<https://doi.org/10.1007/s13365-013-0196-4>.
- Salehinejad, M. A., Ghanavati, E., Rashid, M., & Nitsche, M. A. (2021). Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingular network. *Brain and neuroscience advances*, 5, 23982128211007769.
<https://doi.org/10.1177/23982128211007769>
- Sedó, M., de Paula, J. J. & Malloy-Diniz, L. F. (2015). *Teste dos Cinco Pontos – FDT*. Editora Ceteep, São Paulo.
- Senzolo, M., Schiff, S., D'Aloiso, C. M., Crivellin, C., Cholongitas, E., Burra, P., & Montagnese, S. (2011). Neuropsychological alterations in hepatitis C infection: the role of inflammation. *World journal of gastroenterology*, 17(29), 3369–3374.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i29.3369>

- Simpson, A., & Carroll, D. J. (2019). Understanding Early Inhibitory Development: Distinguishing Two Ways That Children Use Inhibitory Control. *Child Development*, 90(5), 1459–1473. <https://doi.org/10.1111/cdev.13283>.
- Smith, D. B., Bukh, J., Kuiken, C., Muerhoff, A. S., Rice, C. M., Stapleton, J. T., & Simmonds, P. (2014). Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 59(1), 318–327. <https://doi.org/10.1002/hep.26744>
- Sun, B., Abadjian, L., Monto, A., Freasier, H., & Pulliam, L. (2020). Hepatitis C Virus Cure in Human Immunodeficiency Virus Coinfection Dampens Inflammation and Improves Cognition Through Multiple Mechanisms. *The Journal of infectious diseases*, 222(3), 396–406. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa109>
- Sundberg, I., Lannergård, A., Ramklint, M., Cunningham, J. L. (2018). Direct-acting antiviral treatment in real world patients with hepatitis C not associated with psychiatric side effects: a prospective observational study. *BMC Psychiatry*, 18:157. doi: 10.1186/s12888-018-1735-6.
- Stahl, S. (2014). *Psicofarmacologia. Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*. 4ªed. São Paulo: Medsi.
- Tan, J. & Lok, A. S. (2007). Update on viral hepatitis: 2006. *Curr Opin Gastroenterol*. 23:263-267.
- Thames, A. D., Castellon, S. A., Singer, E. J., Nagarajan, R., Sarma, M. K., Smith, J., ... Hinkin, C. H. (2015). Neuroimaging abnormalities, neurocognitive function, and fatigue in patients with hepatitis C. *Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation*, 2(1). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000059>

- Tiego, J., Testa, R., Bellgrove, M. A., Pantelis, C., & Whittle, S. (2018). A hierarchical model of inhibitory control. *Frontiers in Psychology*, 9(AUG), 1–25.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01339>.
- Valentine, A. D., Meyers, C. A., Kling, M. A., Richelson, E. & Hauser, P. (1998). Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol*: 25:39-47.
- Vigil, O., Posada, C., Woods, S. P., Atkinson, J. H., Heaton, R. K., Perry, W., Hassanein, T. I., Grant, I., Letendre, S. L., & HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group (2008). Impairments in fine-motor coordination and speed of information processing predict declines in everyday functioning in hepatitis C infection. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 30(7), 805–815.
<https://doi.org/10.1080/13803390701802354>
- Wechsler, D. (2004). *Escala Wechsler de Inteligência para Adultos 3ª Edição – WAIS III. Adaptação Brasileira: Elizabeth do Nascimento. Casa do Psicólogo - Pearson, São Paulo.*
- Weissenborn, K., Ennen, J. C., Schomerus, H., Rückert, N., & Hecker, H. (2001). Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *Journal of hepatology*, 34(5), 768–773. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00026-5](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00026-5).
- World Health Organization. (2012). *Depression: A global public health concern.*
https://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_w_fmh_2012.pdf (accessed 18 March 2020).
- World Health Organization. (2018). *Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531733/>*
- Yarlott L, Heald E, Forton D. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders – A review. *J Adv Res.* 2017;8(2):139–148. doi: 10.1016/j.jare.2016.09.005


Younossi, Z., Park, H., Henry, L., Adeyemi, A., & Stepanova, M. (2016). Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology*, 150(7), 1599–1608.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.039>

Zelazo, P. D., Qu, L., & Müller, U. (2005). Hot and cool aspects of executive function: Relations in early development. In: Schneider W, Schumann-Hengsteler R, Sodian B. (eds) *Young Children's Cognitive Development: Interrelationships among Executive Functioning, Working Memory, Verbal Ability, and Theory of Mind*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Publishers, pp. 71–93.

Anexos

1. Parecer do comitê de ética

<p>UFBA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA & HUPES/UFBA</p>	
--	--

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS, INFLAMATÓRIAS, NEUROTRÓFICAS, NEUROPSICOLÓGICAS E CLÍNICAS EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE VIRAL C CRÔNICA EM TRATAMENTO COM INIBIDORES DE PROTEASE

Pesquisador: lucas de castro quarantini

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 58340616.9.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.720.200

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda para inclusão de um grupo controle, composto por pacientes com HCV sem tratamento. Estes serão recrutados no Núcleo de Ensaios Clínicos da Bahia – NECBA e no Ambulatório de Hepatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos – COM.HUPES. Não será realizada mudança na natureza observacional do estudo, assegurando-se o potencial mínimo de dano aos pacientes. Destaca-se que a coleta desses dados poderá ajudar na identificação de alterações clínicas, estas que poderão ser abordadas precocemente no tratamento da HCV. Além disso, este estudo trará ganhos à coletividade em termos de conhecimento e disponibilização de eventuais evidências que corroborem um tratamento precoce da infecção pelo vírus da hepatite C.

Objetivo da Pesquisa:

Não se aplica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não se aplica.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/n° - 1° Andar	CEP: 40.110-060
Bairro: Canela	
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043	Fax: (71)3283-8140
	E-mail: cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA & HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 3.720.200

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Vide Considerações Finais.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, completamente assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Situação: Emenda Aprovada.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA & HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 3.720.200

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1466205_E2.pdf	12/11/2019 14:55:11		Aceito
Outros	CV_Ana_Paula_Nunes.pdf	28/03/2017 13:15:58	lucas de castro quarantini	Aceito
Outros	Escala_de_adexao.pdf	28/03/2017 13:13:06	lucas de castro quarantini	Aceito
Outros	Emenda.pdf	28/03/2017 13:11:33	lucas de castro quarantini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	03/08/2016 22:45:07	lucas de castro quarantini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_HCV_Cognicao.docx	03/08/2016 22:44:42	lucas de castro quarantini	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	03/08/2016 22:43:55	lucas de castro quarantini	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 22 de Novembro de 2019

Assinado por:
Pablo de Moura Santos
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Título do estudo: ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS, INFLAMATÓRIAS, NEUROTRÓFICAS, NEUROPSICOLÓGICAS E CLÍNICAS EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE VIRAL C CRÔNICA EM TRATAMENTO COM INIBIDORES DE PROTEASE

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico para avaliar se o novo tratamento da hepatite C melhora a cognição após a eliminação do vírus do sangue. Cognição é a capacidade de alguém realizar tarefas, prestar atenção, ficar alerta e compreender bem o ambiente à sua volta. A hepatite C, por si só, pode prejudicar a cognição de quem está infectado. Este novo tratamento que você está participando não parece piorar a cognição ou humor de quem o recebe, portanto um dos efeitos do tratamento pode ser a melhora da cognição, mas isto tem que ser estudado. Caso comprovado, o novo tratamento da hepatite C poderia ser distribuído mais cedo para quem tem o vírus, e esse é um ponto muito importante deste estudo.

Se você aceitar participar do estudo, será solicitado que tenha seu sangue coletado por um profissional treinado 2 vezes durante todo o tratamento, uma antes de iniciá-lo e a outra após 6 meses à negatificação do vírus (não ser encontrado o vírus em seu sangue). A intenção da coleta de sangue é ver se algumas substâncias do cérebro e de inflamação são modificadas com o tratamento e a melhora da cognição. Alguns questionários também serão aplicados nesses 2 momentos: antes do tratamento e após 6 meses à negatificação do vírus. O preenchimento destes questionários devem durar em torno de 1 hora a 1 hora e vinte minutos e serão aplicados em local reservado para que você possa ter privacidade para respondê-los. Caso seja necessária aumentar o número de coletas de sangue ou de aplicações de questionários, será explicado o motivo para isso e sua autorização será pedida.

Após a realização dos questionários, se possível no mesmo dia, serão feitos testes neuropsicológicos para medir sua atenção, memória e capacidade de realização de tarefas. Este testes serão aplicados por pessoas treinadas e leva em torno de 1 hora. Alguns testes são feitos com papel e caneta e outros em computador. Os testes terão a mesma frequência dos questionários: antes do tratamento e após 6 meses à negatificação do vírus.

Suas amostras de sangue coletadas serão etiquetadas com um número e você não será pessoalmente identificado. Para a maioria das pessoas, punções com agulhas para coleta de sangue não causam qualquer problema sério. Porém, podem causar algum sangramento, hematoma, desconforto e/ou dor no local, tontura e, em situações excepcionais, infecções.

A sua participação neste estudo poderá lhe trazer, como benefício pessoal, a identificação de algum problema não antes conhecido, sendo assim conduzido de maneira mais adequada, e, como benefício coletivo, poderá ajudar no desenvolvimento de um melhor plano de atendimento aos outros pacientes com um problema parecido ou igual ao seu.

Sua participação é voluntária e, caso se recuse a participar ou decida sair do estudo, isso não afetará o seu tratamento médico ou sua relação com os profissionais deste ambulatório. Nenhum tipo de penalização ocorrerá nestas situações. Caso você precise tirar alguma dúvida ou se preocupe com algo relacionado a este estudo, você pode procurar pessoalmente o psiquiatra Lucas Quarantini no Serviço de Psiquiatria do ambulatório Magalhães Neto, ou Lucas Freitas pelo telefone: 71 99xxx-xx88.

Ao assinar este formulário, você autoriza o Comitê de Ética e as autoridades regulatórias a consultarem seus registros a fim de checar os dados coletados neste estudo bem como o que

está escrito em seus registros. Sua identidade não será revelada e as leis regulando tais procedimentos serão seguidas.

Todos os registros que permitam sua identificação serão mantidos confidenciais e sua identidade será conhecida apenas pelo pesquisador e a equipe envolvida no estudo e tratamento. Sua identidade também será mantida confidencial, ainda que os resultados sejam publicados. Se ficar claro que você não satisfaz todas as exigências, mas apesar disso tiver sido incluído no estudo, sua participação será finalizada. Sua participação será igualmente finalizada se o tratamento puder ser de alguma forma prejudicial a você.

Este consentimento informado é aplicável a partir de(data).

Você receberá, após assinar e datar este formulário, uma cópia para referência pessoal.

Declaro que li e entendi o texto acima e da forma como me foi descrito pelo pesquisador. Com a minha assinatura, concordo em participar deste estudo. Também concordo que as informações coletadas no estudo podem ser verificadas nos meus registros. Declaro igualmente que, ao assinalar a opção SIM abaixo, concordo em participar do estudo e autorizo que as informações coletadas em meus registros sejam verificadas. Em seguida, confirmo com minha assinatura.

SIM NÃO

Data

Assinatura (Paciente)

Eu, por meio deste, confirmo que o participante deu seu livre consentimento para participar deste estudo:

Data

Assinatura (Pesquisador)

Endereço e contato do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos: Rua Augusto Viana, s/n, 1º andar – Canela, Salvador, Bahia. CEP: 40110-060. Telefone: (71) 3283-8043. E- mail: cep.hupes@gmail.com

Questionário socioeconômico e clínico

Termo de consentimento assinado? () Sim () Não

1 - Número de Protocolo: _____ 2 - Data: ____/____/____

3 - Prontuário: _____

4 - Nome: _____

5 - Sexo: 0 - Feminino 1 - Masculino

6 - Data de nascimento: _____ 7- Idade na entrevista em anos: _____

Naturalidade: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____

Tels: _____ Cel: _____

8- Renda familiar aproximada: R\$ _____

9 - Critérios de Exclusão:

Idade menor que 18 anos () Idade maior que 65 anos () História de psicose () Depressão atual () Déficit cognitivo () Cirrose () HIV + ()

10 - Doenças sistêmicas descompensadas atuais (doenças malignas ou outras causas de fadiga ou doenças que provoquem internações ou atendimentos em emergência frequentes):

QUANDO FOI DIAGNOSTICADO?

11- VHC ()

Avaliação laboratorial inicial: 0- (não reagente) 1- (reagente) 2- Não disponível

12 - Anti-HCV		Biópsia	16-A
13 - HTLV-1			17-F
14 - HTLV-2		18 - VDRL	
15 - HIV		19 - Carga viral	

QUANDO COMEÇOU A TRATAR A DOENÇA?

20- VHC ()

21 - Você está em algum tratamento para a doença clínica? (**doença citada nos itens anteriores**) 0- Não 1- Sim

22 - Especifique o tratamento: _____

23 - Medidas dietéticas: 0- Não 1- Sim 2- Às vezes

24 - Qual a frequência semanal de atividade física? _____

25 - Tempo semanal (em minutos) ____

26 - A qual grupo étnico você faz parte?

0- Branco 1- Pardo 2- Negro 3- Oriental 4- Índio 5 Outro: _____

27 - Escolaridade em anos _____

28 - Ocupação: _____

29 - Estado Civil: 0- Solteiro 1- Casado/ Relacionamento Estável 2- Divorciado 3- Viúvo

30 – Qual sua religião? 0- Católico 1- Evangélico 2- Espírita 3- Candomblé 4- Umbanda 5- Ateu/agnóstico 6- Outro

31 - Qual a via de infecção que você contraiu HCV?

32 - AST/TGO		37 - Hematócrito	
33 - ALT/TGP		38 – Hemoglobina	
34 – Albumina		39 – Bil. direta	
35 - Globulina		40 - Bil. indireta	
36- RNI			

41 - Outros dados relevantes não questionados?

42 – Você já fez algum tratamento para Hepatite C? 0- Sim 1- Não

43- Quantas vezes você já fez o tratamento para Hepatite C?

44- Quais tratamentos para Hepatite C você já fez?

45- Qual o motivo da falha terapêutica?

46 - Você já teve algum transtorno psiquiátrico diagnosticado? 47 - Quando?

48 - Qual?

49 - Fez algum tipo de tratamento?

50 - Qual?

51 - Descreva a seguinte pergunta para o paciente: **“Quando o médico te passa algum tratamento para determinada doença clínica, você considera que segue corretamente o tratamento?”**

0- Não 1- Sim 2- Às vezes

52 - De quanto em quanto tempo você deixa de tomar algum medicamento?

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Frequentemente 4- Sempre

53 - Qual o motivo? _____

Apêndice

Outras produções do período do doutorado

1. Leal, G. C., Bandeira, I. D., Correia-Melo, F. S., Telles, M., Mello, R. P., Vieira, F., Lima, C. S., Jesus-Nunes, A. P., Guerreiro-Costa, L., Marback, R. F., Caliman-Fontes, A. T., Marques, B., Bezerra, M., Dias-Neto, A. L., Silva, S. S., Sampaio, A. S., Sanacora, G., Turecki, G., Loo, C., Lacerda, A., ... Quarantini, L. C. (2021).

Intravenous arketamine for treatment-resistant depression: open-label pilot

study. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 271(3), 577–582.

<https://doi.org/10.1007/s00406-020-01110-5>

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
<https://doi.org/10.1007/s00406-020-01110-5>

SHORT COMMUNICATION



Intravenous arketamine for treatment-resistant depression: open-label pilot study

Gustavo C. Leal^{1,2,3} · Igor D. Bandeira^{2,3} · Fernanda S. Correia-Melo^{2,3} · Manuela Telles^{2,3} · Rodrigo P. Mello^{2,3} · Flavia Vieira^{2,3} · Cassio S. Lima^{2,3,4} · Ana Paula Jesus-Nunes^{2,3} · Lívia N. F. Guerreiro-Costa^{2,3} · Roberta F. Marback² · Ana Teresa Caliman-Fontes² · Breno L. S. Marques^{2,4} · Marília L. O. Bezerra^{2,4} · Alberto L. Dias-Neto² · Samantha S. Silva² · Aline S. Sampaio^{2,3,5} · Gerard Sanacora⁶ · Gustavo Turecki⁷ · Colleen Loo⁸ · Acioly L. T. Lacerda^{9,10} · Lucas C. Quarantini^{1,2,3,5}

Received: 23 December 2019 / Accepted: 4 February 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

We aimed to analyze the efficacy and safety of arketamine, the *R*(–)-enantiomer of ketamine, for treatment-resistant depression (TRD) in humans. Open-label pilot trial, seven subjects with TRD received a single intravenous infusion of arketamine (0.5 mg/kg); primary outcome was change in Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) 24 h after. Mean MADRS dropped from 30.7 before infusion to 10.4 after one day, a mean difference of 20.3 points [CI 95% 13.6–27.0; $p < 0.001$]; dissociation was nearly absent. Arketamine might produce fast-onset and sustained antidepressant effects in humans with favorable safety profile, like previously reported with animals; further controlled-trials are needed.

Keywords Arketamine · (*R*)-Ketamine · Ketamine · Major depressive disorder · Treatment-resistant depression · Rapid-acting antidepressant

2. Vieira, F., Correia-Melo, F. S., Santos-Lima, C., Souza-Marques, B., Leal, G. C., Jesus-Nunes, A. P., Mello, R. P., Caliman-Fontes, A. T., Bandeira, I. D., Marback, R. F., Telles, M., Argolo, F. C., Lins-Silva, D. H., Echeagaray, M., Beanes, G., Araújo-de-Freitas, L., Silva, S. S., Cardoso, T. A., Kapczinski, F., Turecki, G., ... Quarantini, L. C. (2021). **Ketamine and Esketamine augmentation for suicidal ideation: A randomized, double-blinded clinical trial.** *General hospital psychiatry*, 68, 97–99. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.12.011>

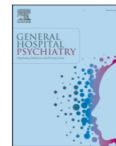
General Hospital Psychiatry 68 (2021) 97–99



Contents lists available at ScienceDirect

General Hospital Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/genhosppsych



Letter to the editor

Ketamine and Esketamine augmentation for suicidal ideation: A randomized, double-blinded clinical trial



ARTICLE INFO

Keywords

Ketamine
Esketamine
Suicidal ideation
Suicide
Depression
Treatment-resistant depression

Letter to the editor

General Hospital Psychiatry 68 (2021) 97–99

- [3] Correia-Melo FS, Leal GC, Carvalho MS, Jesus-Nunes AP, Ferreira CBN, Vieira F, et al. Comparative study of esketamine and racemic ketamine in treatment-resistant depression: protocol for a non-inferiority clinical trial. *Medicine (Baltimore)* 2018;97. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012414>.
- [4] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–9. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>.
- [5] McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P, Demyttenaere K, Falkai P, Gorwood P, et al. The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: an international consensus statement. *J Affect Disord* 2020;267:264–82. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.023>.
- [6] Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2018;175:327–35. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060647>.
- [7] Price RB, Iosifescu DV, Murrrough JW, Chang LG, Al Jurdi RK, Iqbal SZ, et al. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2014;31:335–43. <https://doi.org/10.1002/da.22253>.
- [8] Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M, Taylor N, Akeju O, Sweet MB, et al. Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2019;243:516–24. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.037>.
- [9] Ionescu DF, Fu D-J, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;31(3):1–14. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa068>.
- [10] Ballard ED, Luckenbaugh DA, Richards EM, Walls TL, Brutsche NE, Ameli R, et al. Assessing measures of suicidal ideation in clinical trials with a rapid-acting antidepressant. *J Psychiatr Res* 2015;68:68–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.06.003>.

Rodrigo P. Mello^{a,b}, Ana Teresa Caliman-Fontes^b, Igor D. Bandeira^{a,b}, Roberta F. Marback^b, Manuela Telles^{a,b}, Felipe C. Argolo^c, Daniel H. Lins-Silva^b, Mariana V.F. Echeagaray^b, Grazielle Beanes^{a,b}, Lucas Araújo-de-Freitas^b, Samantha S. Silva^a, Taiane de A. Cardoso^d, Flavio Kapczinski^d, Gustavo Turecki^e, Acioly L.T. Lacerda^{c,f}, Lucas C. Quarantini^{a,b,*}

^a Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

^b Laboratório de Neuropsicofarmacologia, Serviço de Psiquiatria, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

^c Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

^d Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

^e McGill Group for Suicide Studies, Douglas Mental Health University Institute, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, QC, Canada

^f Instituto Sinapse de Neurociências Clínicas, Campinas, Brazil

^g Programa de Pós-graduação em Psicologia, Instituto de Psicologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

* Corresponding author at: Serviço de Psiquiatria, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 3º andar, 40110-060, Salvador, BA, Brazil.

E-mail address: lq@ufba.br (L.C. Quarantini).

Flávia Vieira^{a,b}, Fernanda S. Correia-Melo^{a,b}, Cassio Santos-Lima^{b,g}, Breno Souza-Marques^{a,b}, Gustavo C. Leal^{a,b}, Ana Paula Jesus-Nunes^{a,b}

3. Araújo-de-Freitas, L., Santos-Lima, C., Mendonça-Filho, E., Vieira, F., França, R., Magnavita, G., Cardoso, T. L., Correia-Melo, F. S., Leal, G. C., Jesus-Nunes, A. P., Souza-Marques, B., Marback, R., Teles, M., Echegaray, M. V., Beanes, G., Guerreiro-Costa, L., Mello, R. P., Rabanea, T., Lucchese, A. C., Abreu, N., ... Quarantini, L. C. (2021). Neurocognitive aspects of ketamine and esketamine on subjects with treatment-resistant depression: A comparative, randomized and double-blind study. *Psychiatry research*, 303, 114058.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114058>

Psychiatry Research 303 (2021) 114058



Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres



Neurocognitive aspects of ketamine and esketamine on subjects with treatment-resistant depression: A comparative, randomized and double-blind study

Lucas Araújo-de-Freitas^{a,b,c,d,1}, Cassio Santos-Lima^{a,d,e,f,1}, Euclides Mendonça-Filho^{g,h}, Flávia Vieira^{a,b}, Ricardo J A F França^{e,i}, Guilherme Magnavita^a, Tanise L Cardoso^{e,f}, Fernanda S Correia-Melo^{a,b,d}, Gustavo C Leal^{a,b,d}, Ana Paula Jesus-Nunes^{a,b}, Breno Souza-Marques^{a,b}, Roberta Marback^a, Manuela Teles^{a,b}, Mariana VF Echegaray^a, Grazielle Beanes^{a,b}, Lívia N F Guerreiro-Costa^{a,b}, Rodrigo P Mello^{a,b}, Thaís Rabanea^{j,k}, Ana Cecília Lucchese^{i,j}, Neander Abreu^{e,f}, Acioly L T Lacerda^{i,j,k,l}, Lucas C Quarantini^{a,b,c,*}

^a Laboratório de Neuropsicofarmacologia, Serviço de Psiquiatria, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, Brazil

^b Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA, Salvador, Brazil

^c Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA, Salvador, Brazil

^d Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brazil

^e Laboratório de Pesquisa em Neuropsicologia Clínica e Cognitiva, UFBA, Salvador, Brazil

^f Programa de Pós-graduação em Psicologia, Instituto de Psicologia, UFBA, Salvador, Brazil

^g Programa de Pós-graduação em Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^h Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Canada

ⁱ Programa de Pós-graduação em Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

^j Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

^k Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

^l Instituto Sinapse de Neurociências Clínicas, Campinas, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Cognition
Depression
Esketamine
Executive functions
Ketamine

ABSTRACT

The objective of this study is to evaluate cognition in patients using either ketamine or esketamine to treat TRD. We also evaluate if both ketamine and esketamine as one group influence cognition in patients with TRD. Fifty-four patients with TRD were infused with either ketamine or esketamine and were assessed at three time points: baseline, 24 h, and 7 days after infusion. We applied neuropsychological tests to evaluate executive functions, processing speed, short term memory, and auditory-verbal episodic memory. There is no cognitive difference between ketamine and esketamine, with the exception of one variable. When considered as one group, ketamine and esketamine do not impair cognition; on the contrary, they improve some neuropsychological functions such as visuospatial short-term memory, executive functions, processing speed, and several measures related to episodic verbal memory. Ketamine and esketamine do not present differing cognitive effects when used in antidepressant doses to treat TRD. Furthermore, they rapidly improve many cognitive aspects of patients with TRD at 24 h after the infusion and maintain these effects for at least 7 days.

4. Souza-Marques, B., Santos-Lima, C., Araújo-de-Freitas, L., Vieira, F., Jesus-Nunes, A. P., Quarantini, L. C., & Sampaio, A. S. (2021). **Neurocognitive Effects of Ketamine and Esketamine for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Systematic Review**. *Harvard review of psychiatry*, 29(5), 340–350.

<https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000312>



REVIEW

Neurocognitive Effects of Ketamine and Esketamine for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Systematic Review

Breno Souza-Marques, BA, Cassio Santos-Lima, MSc, Lucas Araújo-de-Freitas, MD, PhD, Flávia Vieira, BA, Ana Paula Jesus-Nunes, PhD, Lucas C. Quarantini, MD, PhD, and Aline S. Sampaio, MD, PhD

Introduction: Cognitive impairment is commonly present in individuals with treatment-resistant depression, especially in attention, memory, and executive functions. These deficits are related to symptom severity, remission rates, and functional impairments during and after the acute phase of the disorder. Ketamine, an N-methyl-D-aspartate antagonist previously used as an anesthetic, brings promising antidepressant results. This study systematically reviews the neurocognitive effects of ketamine and esketamine in patients with treatment-resistant major depressive disorder.

Methods: Systematic searches were conducted at Embase, PubMed, and PsycINFO using the terms depression, ketamine, and cognition. Title, abstract, and full-text reading were conducted independently by two of the authors (BSM and CSL). Risk of bias, study design, neuropsychological outcomes, and neuroimaging data were recorded.

Results: From a total of 997 hits, 14 articles were included. One study reported cognitive impairment after ketamine treatment for processing speed and verbal memory. Five studies reported improvements in processing speed, verbal memory, visual memory, working memory, or cognitive flexibility. The esketamine study suggested no changes to performance. Lower attention, slower processing speed, and higher working memory are reported as predictors of antidepressant response. Brain areas for emotional and reward processing, including the amygdala, insula, and orbitofrontal cortex, show a normalizing tendency after ketamine.

Conclusions: Ketamine and esketamine do not seem to exert significant deleterious neurocognitive effects in the short or long term in individuals with treatment-resistant depression. Results suggest neuropsychological functions and brain areas commonly impaired in treatment-resistant depression may especially benefit from subanesthetic ketamine infusions. Key questions that remain unanswered are discussed.

Keywords: cognition, ketamine, major depressive disorder, neuropsychological tests, treatment-resistant depression

5. Mello, R. P., Echegaray, M., Jesus-Nunes, A. P., Leal, G. C., Magnavita, G. M., Vieira, F., Caliman-Fontes, A. T., Telles, M., Guerreiro-Costa, L., Souza-Marques, B., Bandeira, I. D., Santos-Lima, C., Marback, R. F., Correia-Melo, F. S., Lacerda, A., & Quarantini, L. C. (2021). **Trait dissociation as a predictor of induced dissociation by ketamine or esketamine in treatment-resistant depression: Secondary analysis from a randomized controlled trial.** *Journal of psychiatric research*, 138, 576–583. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.014>

Journal of Psychiatric Research 138 (2021) 576–583



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpsychires



Trait dissociation as a predictor of induced dissociation by ketamine or esketamine in treatment-resistant depression: Secondary analysis from a randomized controlled trial[☆]

Rodrigo P. Mello^{a,b}, Mariana V.F. Echegaray^a, Ana Paula Jesus-Nunes^{a,b}, Gustavo C. Leal^{a,b,c}, Guilherme M. Magnavita^a, Flávia Vieira^{a,b}, Ana Teresa Caliman-Fontes^a, Manuela Telles^{a,b}, Lívia N.F. Guerreiro-Costa^{a,b}, Breno Souza-Marques^{a,b}, Igor D. Bandeira^{a,b}, Cassio Santos-Lima^{a,d}, Roberta F. Marback^{a,b}, Fernanda S. Correia-Melo^{a,b}, Acioly L. T. Lacerda^{e,f,g}, Lucas C. Quarantini^{a,b,c,*}

^a Laboratório de Neuropsicofarmacologia, Serviço de Psiquiatria do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

^b Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

^c Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

^d Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Instituto de Psicologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

^e Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

^f Instituto Sinapse de Neurociências Clínicas, Campinas, São Paulo, Brazil

^g Programa de Transtornos do Humor (PRODAF), Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Adverse effects
Dissociation
Esketamine
Ketamine
Treatment-resistant depression

ABSTRACT

Dissociative symptoms are common, possibly severe, side effects associated with the use of ketamine and esketamine in depression. We investigated the relationship between trait dissociation and dissociation induced by ketamine and esketamine used as augmentation therapy in treatment-resistant depression (TRD). Adults with TRD were randomly assigned to receive a single intravenous infusion, with a duration of 40 min, of either esketamine 0.25 mg/kg or ketamine 0.5 mg/kg. We assessed trait dissociation with the Dissociative Experience Scale (DES) and, to evaluate induced dissociation, the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS) was used. Thirty-two subjects received esketamine and 29 received ketamine. The groups had similar median DES scores ($p = 0.26$). More than 30% of the patients in both groups had DES scores ≥ 30 points. The median CADSS score in the esketamine group was equivalent to that in the ketamine group ($p = 0.40$). Every 5 points increment in the DES was associated with a 10.9% (95% CI 4.5–17.8%) increase in the CADSS, in an exponential fashion when the two groups were pooled together. Subjects with high trait dissociation had a higher risk of induced dissociation state (relative risk [RR] 1.41, 95% CI 1.11–1.78) and very high induced dissociation (RR 3.05, 95% CI 1.14–8.15). Induced dissociation was not a serious adverse effect. The findings suggest that trait dissociation is a predictor of induced dissociation by Ketamine or Esketamine in TRD subjects. Screening for trait dissociation and counseling patients with high trait dissociation on the risks of dissociation by these drugs are recommended.